

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE VETERINÁRIA
Pós-Graduação em Ciência Animal**

Fernanda Ferreira Blandy

**EFEITOS DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS, ANTIOXIDANTES E
VITAMINAS EM CÃES PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Belo Horizonte
2019

Fernanda Ferreira Blandy

**EFEITOS DE PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS, ANTIOXIDANTES E
VITAMINAS EM CÃES PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
graduação em Ciência Animal da Universidade
Federal de Minas Gerais como requisito parcial para
a obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal.

Área: Clínica Médica e Cirurgia Veterinárias.

Orientador: Prof. Júlio César Cambraia Veado

Co-orientadora: Prof. Leonardo Boscoli Lara

Belo Horizonte
2019

B642e Blandy, Fernanda Ferreira, 1991-
Efeitos de prebióticos, probióticos, antioxidantes e vitaminas em cães
portadores de doença renal crônica/ Fernanda Ferreira Blandy.- 2019.
56 f: il.

Orientador: Júlio César Cambraia Veadó
Coorientador: Leonardo Boscoli Lara

Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da
UFMG, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência
Animal.

Área de Concentração: Clínica Médica e Cirurgia Veterinárias.
Inclui Bibliografia
Inclui Anexos.

I. Cães – Doenças – Tratamento – Teses - I. Veadó, Júlio César Cambraia
II. Lara, Leonardo Boscoli – III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola
de Veterinária – IV. Título.

CDD – 636.089

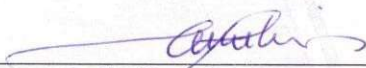
Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.

FOLHA DE APROVAÇÃO

FERNANDA FERREIRA BLANDY

Dissertação submetida à banca examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA ANIMAL, como requisito para obtenção do grau de MESTRE em CIÊNCIA ANIMAL, área de concentração MEDICINA E CIRURGIA VETERINÁRIAS .

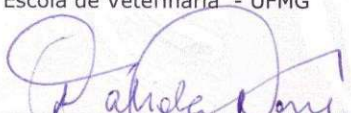
Aprovada em 28 de Fevereiro de 2019, pela banca constituída pelos membros:



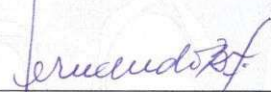
Prof. Júlio César Cambraia Veado
Presidente - Orientador



Prof. Leonardo Boscoli Lara
Escola de Veterinária - UFMG



Profª. Fabíola de Oliveira Paes Leme
Escola de Veterinária - UFMG



Prof. Fernando Antônio Bretas Viana
Escola de Veterinária - UFMG

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelas oportunidades e pela dádiva da vida, São Francisco de Assis e a espiritualidade amiga por me orientarem sempre.

Aos meus pais e grandes amores, Vania e Uadir, o agradecimento eterno pelo amor e incentivo a realização dos sonhos, em especial o de ser Médica Veterinária. Aos avós que vivem hoje no plano espiritual, Enedina e Oliveira, minha saudade e eterno agradecimento. Somente realizamos nossos sonhos quando possuímos uma base sólida para isto; e essa base só pode vir quando existe amor, carinho, compreensão e respeito. Sem vocês jamais poderia ser a pessoa e profissional que hoje sou. Vocês são meus exemplos; os melhores e maiores exemplos.

A minha irmã e amiga Taiana, pela amizade e carinho diários. Obrigada por entender apenas pelo olhar minhas aflições e necessidades, sempre auxiliando com seu afeto de irmã mãe.

Agradeço ao Guto meu querido companheiro, por todo amor e dedicação e acima de tudo paciência durante os períodos de estresse.

Às queridas colegas Daniela Bastos, Nathalia Dorneles e Juliana Massiero por estarem ao meu lado durante todo o período vivenciando os momentos de glória e desespero, e sempre com belos sorrisos e palavras de incentivo. Muito obrigada! A ajuda e o carinho de vocês foram determinantes para chegar até aqui.

Ao meu co-orientador professor Leonardo Boscoli Lara que sempre com seu sorriso e atenção me ensinou e orientou no universo dos silvestres e na nutrição de animais de companhia, lembrando-se sempre de não só cuidar do corpo físico, mas também do espiritual.

Ao meu não só orientador e professor, mas também grande amigo e mestre, Júlio César Cambraia Veado por todos os ensinamentos, conselhos, orientação e por me fazer apaixonar pela área da nefrologia.

Aos membros da banca, Professores Júlio Cambraia, Leonardo Boscoli, Fabiola de Oliveira Paes Leme e ao eterno Professor Fernando Antônio Bretas Viana, obrigada por aceitarem meu convite e fazerem parte deste momento especial.

A Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, pela oportunidade de proporcionar a realização desse projeto.

Ao Jack, Bob, Magali, Bolacha e Blueberry por serem minha fonte de inspiração diária e por me encorajarem a buscar sempre o melhor para os animais. A todos os animais pelo simples fato de existirem e nos dar tanto amor.

Um agradecimento especial a Royal Canin e a Candoli Pharma por apoiarem e incentivarem os estudos em prol da melhora de qualidade de vida dos animais.

E por fim, agradeço a todos os animais e seus proprietários que contribuíram com este estudo.

“Nós, seres humanos, estamos na natureza para auxiliar o progresso dos animais, na mesma proporção que os anjos estão para nos auxiliarem. Portanto quem chuta ou maltrata um animal é alguém que não aprendeu a amar.”

Chico Xavier

RESUMO

A determinação de novas alternativas para o tratamento da doença renal crônica em cães e gatos é uma ferramenta de grande valia para permitir a estes animais, qualidade de vida e longevidade. Neste estudo foi avaliado a ação de prebióticos, probióticos, antioxidantes e vitaminas (RenAdvanced Dogs®) em 13 cães portadores de DRC, que já realizavam tratamento conservador, oriundos do atendimento clínico ambulatorial do Hospital Veterinário da UFMG. Foram realizados hemograma, medida de concentração sérica de cálcio, fósforo, ureia e creatinina, urinálise, relação proteína creatinina urinária e gama glutamil transpeptidase urinária antes de iniciado o experimento (T0), após 30 (T1) e 90 dias (T2). Durante todo o período de avaliação, houve melhora significativa do estado clínico dos pacientes estudados, observado pela sinalização dos tutores que informaram melhora da vitalidade e apetite, e pelas observações clínicas de melhora do estado geral. Houve ganho de peso em 87,5% dos animais. Não foi constatada redução das concentrações séricas de ureia circulante. De acordo com os resultados obtidos para as condições estabelecidas para este experimento, pode-se concluir que a associação de prebióticos, probióticos, antioxidantes e vitaminas (RenAdvanced dogs ®), melhora o estado geral dos portadores de DRC, havendo melhora do apetite e de condição corporal destes animais.

Palavras chave: cão; nefrologia; nutracêutico; renoproteção.

ABSTRACT

The determination of new alternatives for the treatment of chronic kidney disease in dogs and cats is a valuable tool to allow these animals, quality of life and longevity. This study evaluated the action of prebiotics, probiotics, antioxidants and vitamins (RenAdvanced Dogs®) in 13 dogs with CKD, which were already undergoing conservative treatment, from the outpatient clinic of the Veterinary Hospital of UFMG. Blood count, serum calcium, phosphorus, urea and creatinine, urinalysis, urinary protein creatinine and gamma glutamyl transpeptidase measurements were performed before the experiment (T0) after 30 (T1) and 90 days (T2). Throughout the evaluation period, there was a significant improvement in the clinical status of the patients studied, observed by the tutors signaling improvement of vitality and appetite, and by clinical observations of improvement of the general condition. There was weight gain in 87.5% of the animals. No reduction in circulating serum urea concentrations was observed. According to the results obtained for the conditions established for this experiment, it can be concluded that the association of prebiotics, probiotics, antioxidants and vitamins (RenAdvanced Dogs®), improves the general state of CKD patients, with improved appetite and condition of these animals

Keywords: dog; nephrology; nutraceutical; renoprotection

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Composição do RenAdvanced Dogs®: níveis de garantia	Pág. 22
Figura 2: Posologia diária do RenAdvanced Dogs® proposto pela Bioctal	Pág. 22
Figura 3: Características físicas dos escores corporais de cães.	Pág. 23
Figura 4: Gráfico da diferença de peso em nos períodos 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.	Pág. 26
Figura 5: Gráfico da diferença de hematócrito nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.	Pág. 38
Figura 6: Gráfico da diferença de plaquetas nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.	Pág. 39
Figura 7: Gráfico da diferença de leucócitos em 90 dias de cada indivíduo, considerando o tempo como variável continua	Pág. 30
Figura 8: Gráfico da diferença de leucócitos nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.	Pág. 30
Figura 9: Gráfico da diferença de ureia sérica nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.	Pág. 32
Figura 10: Gráfico da diferença de creatinina sérica em 90 dias de cada indivíduo, considerando o tempo como variável continua.	Pág. 32
Figura 11: Gráfico da diferença de creatinina sérica nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.	Pág. 33
Figura 12: Gráfico da diferença de fósforo sérico nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.	Pág. 34
Figura 13: Gráfico da diferença de cálcio iônico nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.	Pág. 35
Figura 14: Gráfico da diferença de proteína urinária em 90 dias de cada indivíduo, considerando o tempo como variável continua.	Pág. 37
Figura 15: Gráfico da diferença de proteína urinária nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.	Pág. 37
Figura 16: Gráfico da diferença da relação proteína creatinina urinária em 90 dias de cada indivíduo, considerando o tempo como variável continua.	Pág. 38
Figura 17: Gráfico da diferença da relação proteína creatinina urinária nos períodos 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a dias.	Pág. 38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Porcentagem média da disposição e apetite dos animais em três tempos diferentes.	Pág. 25
Tabela 2	Porcentagem, média e desvio padrão do ganho de peso dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 26
Tabela 3	Média, desvio padrão, limite inferior e superior do peso dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 26
Tabela 4	Avaliação em porcentagem do escore corporal dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 27
Tabela 5	Porcentagem total, média, desvio padrão e coeficiente de variação de cães submetidos à ação de probióticos, probióticos, antioxidantes e vitaminas analisados.	Pág. 27
Tabela 6	Média, desvio padrão, limite inferior e superior do hematócrito dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 27
Tabela 7	Média, desvio padrão, limite inferior e superior de plaquetas dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 29
Tabela 8	Média, desvio padrão, limite inferior e superior de leucócitos dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 30
Tabela 9	Valores máximos e mínimos obtidos através do exame de bioquímica sanguínea	Pág. 31
Tabela 10	Média, desvio padrão, limite inferior e superior de ureia sérica dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 31
Tabela 11	Média, desvio padrão, limite inferior e superior de creatinina sérica dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 32
Tabela 12	Média, desvio padrão, limite inferior e superior de fósforo sérica dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 34
Tabela 13	Média, desvio padrão, limite inferior e superior de cálcio iônico dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 34
Tabela 14	Média, desvio padrão, limite inferior e superior de densidade urinária dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 36
Tabela 15	Média, desvio padrão, limite inferior e superior de proteína urinária dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 37
Tabela 16	Média, desvio padrão, limite inferior e superior da relação proteína creatinina urinária dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.	Pág. 38
Tabela 17	Correlações entre variáveis e seus respectivos valores de correlação.	Pág. 40

LISTA DE ABREVIATURAS

ALB	Albumina sérica
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CAI	Cálcio iônico
CREAT	Creatinina sérica
CU	Creatinina urinária
DRC	Doença Renal Crônica
DU	Densidade urinária
FA	Fosfatase alcalina sérica
GGTu	γ -glutamilttransferase urinaria
GLOB	Globulina sérica
HT	Hematócrito
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IRC	Insuficiência Renal Crônica
IRIS	International Renal Interest Society
LEUC	Leucócitos totais
ML	Mililitros
PAS	Pressão arterial sistólica
PU	Proteína urinária
PV	Peso Vivo
PTH	Paratormônio
RPC	Razão proteína creatinina urinárias
TFG	Taxa de filtração glomerular
US	Ultrassonografia

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
2.	OBJETIVOS	12
2.1.	Objetivo geral	12
2.2.	Objetivo específico	12
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
3.1.	Doença Renal Crônica	12
3.1.1.	Etiopatogenia	12
3.1.2.	Diagnóstico	13
3.1.3.	Estadiamento e classificação da doença renal crônica	13
3.1.4.	Aspectos clínicos e laboratoriais	14
3.1.5.	Progressão da doença renal crônica	17
3.2.	Renoproteção e tratamento conservador	17
3.2.1.	Vitaminas	18
3.2.2.	Bioflavonoides	19
3.2.3.	Prebióticos e probióticos	19
3.2.4.	Maltodextrina	20
4.	MATERIAL E MÉTODOS	20
4.1.	Animais	20
4.2.	Seleção dos animais	21
4.3.	Tratamento clínico	21
4.4.	RenAdvanced Dogs®	21
4.5.	Protocolos de estudo	22
4.6.	Tempos de avaliação	22
4.7.	Realizações de exames e coleta de materiais	23
4.8.	Delineamento experimental e análise estatística	24
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1.	Observações clínicas	25
5.2.	Ganho de peso e escore corporal	25
5.3.	Avaliações hematológicas	27
5.3.1.	Hematócrito	27
5.3.2.	Plaquetas e Leucócitos	28
5.4.	Avaliação bioquímica	30
5.4.1.	Ureia e Creatinina	30
5.4.2.	Fósforo sérico e Calcio iônico	33
5.5.	Subestadiamento da ureia e creatina	35
5.5.1.	Subestadiamento da ureia	35
5.5.2.	Subestadiamento da creatinina	36
5.6.	Avaliações urinárias	36
5.7.	Avaliação da correlação entre os exames realizados e achados clínicos	39
6.	CONCLUSÃO	41
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
8.	ANEXOS	49

1- INTRODUÇÃO

Os rins são órgãos pares complexos, essenciais a vida de mamíferos e não mamíferos e apresentam importantes funções para a manutenção da homeostase do organismo (Castro, 2005). Suas funções se relacionam a ações: excretora; reguladora; catabólica e endócrina (Chew et al., 2012).

Com os constantes avanços da medicina veterinária e os melhores cuidados dos tutores com seus animais de companhia, cães e gatos estão apresentando maior longevidade e, como consequência indesejada, maior probabilidade de surgimento de doenças degenerativas (Queiroz, 2013).

A doença renal crônica (DRC) é uma condição na qual os rins apresentam características anatômico-funcionais anormais. Tais mudanças ocorrem por malformações de origem congênita ou genética ou por processos adquiridos e causam incapacidade de execução de uma ou mais funções, manifestada pelos animais de maneira discreta ou acentuada, reduzindo seu tempo de vida (Polzin, 2011; Veado et al., 2011; Bartges, 2012). Frequentemente diagnosticada em cães e gatos, apresenta prevalência de 0,5 a 7% e 1,6 a 20% respectivamente (Polzin, 2007). Ainda que não exista predileção racial e etária, sabe-se que a morbidade e mortalidade ocorrem em maior número em animais com idade mais avançada (Lees, 2004).

Como se trata de doença sem cura, propõe-se tratamento conservador que visa prevenção, proteção e controle da progressão da DRC, além de alívio dos sinais clínicos de uremia (Brown et al., 1997). Esses efeitos são obtidos pela melhora da excreção, correção do equilíbrio hidroeletrólítico, ácido-básico, endócrino e nutricional (Hoskins, 2008; Veado, 2011; Bartges, 2012). Apesar de protocolos padrões, como a dieta terapêutica, controle da hipertensão sistêmica, proteinúria e fósforo terem sido propostos para o tratamento de DRC, têm sido amplamente discutidos o uso de terapias auxiliares com ação renoprotetora (Brown et al., 2000).

Nutracêuticos são definidos como substâncias ou misturas de substâncias adicionadas aos alimentos, capazes de proporcionar melhora da saúde e bem estar sem necessidade de acompanhamento médico. Recentemente, foi disponibilizado no mercado brasileiro um composto nutracêutico *contendo Enterococcus faecium, Lactobacillus acidophilus*, Frutooligossacarídeos, Bioflavonóides da Laranja, Vitamina B12, Vitamina B6, Vitamina C, Ácido Fólico e Maltodextrina (RenAdvanced Dogs®) desenvolvido com a finalidade de reduzir a produção e absorção de toxinas urêmicas, mantendo o estresse oxidativo sob controle, e promovendo uma ação anti anêmica. Produtos comerciais resultantes de associações de compostos têm sido apresentados como proposições para diferentes tratamentos. Estudos vêm sendo realizados avaliando a utilização isolada de cada composto da fórmula no tratamento da DRC, entretanto, não há trabalhos que validem e quantifiquem o benefício da interação entre essas substâncias em cães portadores de DRC.

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral

Avaliar a ação de prebióticos, probióticos, antioxidantes e vitaminas (RenAdvanced Dogs®) em cães portadores de doença renal crônica.

2.2. Objetivo específico

- 2.2.1- Avaliar a contribuição do RenAdvanced Dogs® para o estado clínico geral, vitalidade e interesse pelo alimento;
- 2.2.2- Avaliar a contribuição do RenAdvanced Dogs® para a manutenção do peso e escore corporal;
- 2.2.3- Avaliar a contribuição do RenAdvanced Dogs® para a redução da concentração sérica de ureia;
- 2.2.4- Avaliar os efeitos do RenAdvanced Dogs® sobre o hematócrito.

3- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 – Doença Renal Crônica

3.1.1 – Etiopatogenia

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição na qual os rins apresentam características anatômico-funcionais anormais. Apresenta-se como lesão renal com perda definitiva, progressiva e irreversível de massa funcional e/ou estrutural de um ou ambos os rins (Bartges, 2012). Tais alterações resultam na retenção de produtos nitrogenados, desarranjos do balanço hídrico, ácidobásico e eletrolítico e falha na produção de hormônios (Nelson & Couto, 2015).

As causas do desenvolvimento da DRC são de difícil determinação. Essas alterações podem advir de malformações congênitas, familiares, ou por processos adquiridos. Suspeita-se de causas congênitas e familiares baseando-se no histórico familiar, racial e na idade do início de desenvolvimento da doença, além de achados ultrassonográficos e radiológicos (Grauer, 2010). A DRC adquirida origina-se de qualquer processo patológico que resulte em lesão aos glomérulos, túbulos, interstício e à vasculatura renal resultando na perda irreversível suficiente dos néfrons funcionais que resulta em insuficiência renal primária (Polzin, 2011). As causas de DRC adquirida são diversas, mas destacam-se as doenças imunológicas, amiloidose, neoplasias, agentes nefrotóxicos, isquemia renal, causas inflamatórias ou infecciosas, obstrução do fluxo urinário e idiopático. Independente da causa, uma vez instalada, a DRC leva a incapacidade de exercício de uma ou mais funções renais e essa condição é capaz de reduzir o tempo de vida do doente (Brown, 1999; Polzin, 2011; Veado, 2011; Bartges, 2012).

Os termos doença renal, insuficiência renal, falência renal e uremia têm sido utilizados erroneamente como sinônimos para retratar processos patológicos renais, o que ocasiona diagnóstico errôneo e muitas vezes a indicação de terapia inadequada (Polzin et al., 2005). Denominada como insuficiência renal crônica (IRC) por muitos anos, DRC é o termo atualmente empregado para designar esta condição (Bartges, 2012). O termo IRC está em desuso, pois abrange apenas animais azotêmicos, com perda de mais de 75% da capacidade funcional dos néfrons. Já o termo DRC, utilizado atualmente, considera também os animais em fases iniciais da doença, nos quais ainda não há falha na excreção dos produtos nitrogenados (Rodriguez, 2012). O que define a gravidade da DRC é o

tempo de evolução das lesões, sua severidade, e principalmente a quantidade de parênquima renal afetado (Castro, 2005).

3.1.2- Diagnóstico

O diagnóstico da DRC baseia-se na anamnese, exame físico, achados laboratoriais e alterações estruturais renais identificadas através de exame histológico ou exames de imagem (Veadó, 2011; Polzin, 2011). As possíveis alterações laboratoriais encontradas são: aumento das concentrações séricas de ureia e creatinina, hiperfosfatemia, alterações eletrolíticas, acidose metabólica, hipocalcemia, hipoalbuminemia e anemia arregenerativa. No exame de urina, as alterações incluem isostenúria, proteinúria, cilindúria, hematúria, alterações do pH urinário, glicosúria renal e cistinúria (Polzin et al., 2005; McGrotty, 2008).

A ultrassonografia (US) é um valioso exame de avaliação renal, capaz de informar tamanho, formato e arquitetura renal. Trata-se de um exame com pouca ou nenhuma restrição e pode ser realizado em qualquer animal, por sua característica pouco invasiva e ausência de radiação. Em cães com DRC, o rim geralmente apresenta córtex difusamente hiperecoico com perda de relação e definição do limite corticomedular. O aumento do córtex resulta da substituição por tecido conjuntivo fibroso dos néfrons danificados irreversivelmente. Pode-se ainda observar redução do tamanho do órgão, irregularidade de superfície e áreas de infarto (Nelson & Couto, 2015).

As principais complicações oriundas da DRC independem da etiologia da doença de base. As alterações mais comumente encontradas envolvem anemia, acidose metabólica, desnutrição e alteração do metabolismo de cálcio e fósforo, decorrentes da perda funcional renal (Kirsztajn et al., 2011). Desta forma, os exames laboratoriais de eleição para o acompanhamento do paciente são basicamente hemograma com contagem de reticulócitos, bioquímica sérica incluindo cálcio, fósforo, ureia e creatinina, urinálise e relação proteína creatinina urinária (Brown et al., 1997).

3.1.3 – Estadiamento e classificação da doença renal crônica

A *International Renal Interest Society* (IRIS) propõe uma classificação para o paciente portador de DRC a fim de padronizar o prognóstico e tratamentos adequados ao grau de severidade da doença. A classificação atual é composta por quatro estágios e um pré-estágio:

Pré estágio - paciente de risco (creatinina sérica < 1,4 mg/dl): paciente não azotêmico mas com maior risco de desenvolvimento de DRC devido a fatores como: exposição a fármacos nefrotóxicos, raça predisposta, alta prevalência de doenças infecciosas na região onde vive e idade avançada.

Estágio 1 (creatinina sérica < 1,4 mg/dl): paciente não azotêmico, mas com alguma anormalidade renal como por exemplo: inabilidade de concentração da urina na ausência de causa extrarrenal identificável, palpação ou imagem renal alterada, proteinúria de origem renal, anormalidades histopatológicas nos rins, aumento na concentração de creatinina sérica, ainda dentro do valor de referência, em amostras seriadas.

Estágio 2 (creatinina sérica de 1,4 a 2,0 mg/dl): paciente com azotemia renal discreta (animais com valores de creatinina próximos do limite superior da faixa de referência (podem possuir algum grau de falha na excreção). Sinais clínicos geralmente são ausentes ou discretos.

Estágio 3 (creatinina sérica de 2,1 a 5 mg/dl): paciente com azotemia renal moderada. Sinais clínicos extrarrenais podem estar presentes.

Estágio 4 (creatinina sérica > 5 mg/dl): paciente com azotemia renal grave e com maior risco de apresentar sinais clínicos sistêmicos e crise urêmica.

Há ainda a proposta de um subestadiamento com base na proteinúria e pressão arterial sistêmica.

3.1.4 - Aspectos clínicos e laboratoriais

Os sinais clínicos da DRC ocorrem devido à incapacidade renal em excretar resíduos metabólicos e controlar corretamente o equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico (Birchard, 2008). Juntamente com os sinais bioquímicos, podem variar conforme a natureza, gravidade, duração, velocidade de progressão da afecção subjacente, enfermidades simultâneas e as propostas de terapia conservadora (Polzin et al., 2000).

A uremia é uma síndrome resultante de azotemia prolongada, quando ocorre a retenção de compostos que, em condições normais, seriam metabolizados e excretados pelos rins associada a uma síndrome tóxica polissistêmica (Dhont et al., 2000). Não há sinais clínicos patognomônicos e em estágios iniciais não há alterações clínicas evidentes. Com a evolução da doença, as alterações tornam-se evidentes e podem-se observar vômitos, anorexia, diarreia, perda de peso, prostração, osteodistrofia, dentre outros. Alterações neurológicas como confusão mental, letargia, tremores, mioclonias, convulsões, estupor e coma podem ocorrer. O pelo se torna opaco e sem brilho e há perda de massa muscular, tornando o animal cada vez mais caquético (Hoskins, 2008; Nelson & Couto, 2015). Poliúria, polidipsia e noctúria, de variada intensidade ocorrem quando há comprometimento de cerca de 66% do parênquima renal, com perda da capacidade de concentração urinária (Nichols, 2001). Quando há comprometimento de 70% a 75% dos néfrons, inicia-se o acúmulo de compostos nitrogenados não proteicos na circulação sanguínea, devido à redução da taxa de filtração glomerular (TFG), quando então as consequências sistêmicas do quadro de DRC são inúmeras e a uremia pode estar presente em graus variados (Polzin; Osborne, 1995).

A capacidade de conservar água e concentrar urina se compromete conforme a doença evolui. O aumento da velocidade do fluxo intraluminal e o desarranjo estrutural do parênquima reduzem a tonicidade medular e comprometem o sistema contracorrente, fazendo com que o doente não consiga ficar longos períodos em jejum hídrico e apresente desidratação hipertônica, que se agravam por outras perdas hídricas normalmente presentes na uremia como vômito, diarreia e a adipisia. A intensa desidratação pode ocasionar hipoperfusão renal, lesando ainda mais o parênquima destes órgãos (Zatz, 2000; Gregory, 2005). O cão DRC pode estar em fase oligúrica ou não oligúrica, mesmo a doença sendo caracterizada por poliúria (Chew, 2000).

No sistema digestório as principais alterações envolvem anorexia e perda de peso e podem anteceder outros sinais de uremia (Polzin et al., 2005). A anorexia está ligada ao acúmulo de resíduos nitrogenados que ocasionam irritação na mucosa gástrica, aumento de metabólitos tóxicos e perda parcial da função reguladora do equilíbrio hidroeletrólítico, ácido-básico e hormonal. Essas alterações podem não só causar redução do apetite, mas também distúrbios gastrintestinais, acidose metabólica, resistência à insulina, hiperparatireoidismo secundário e inflamação (Martins et al., 2011). O vômito é um sinal clínico frequente e decorre da ação de toxinas urêmicas sobre a zona quimiorreceptora do centro bulbar do vômito e da gastroenterite urêmica (Dhont et al., 2000). A redução da excreção renal de gastrina pode ocasionar hiperacidez gástrica, e resulta em úlceras e lesão da mucosa estomacal e intestinal gerando hemorragia, hematêmese, melena ou hematoquezia. A quebra da ureia em amônia por ação da urease sintetizada por bactérias pode contribuir para o desenvolvimento de úlceras no estômago e na cavidade oral (Zatz, 2000).

No sistema hematopoiético, frequentemente observa-se anemia não regenerativa normocítica normocrômica (Scott, 2008). Diferentes fatores favorecem seu desenvolvimento durante a progressão da DRC, dentre eles: redução no tempo de vida do eritrócito; redução da concentração de glutatona eritrocitária; deficiência de folatos e vitamina B, eliminadas em excesso devido à poliúria e ingestão deficiente; deficiência de ferro, devido à baixa ingestão e absorção intestinal prejudicada; processos inflamatórios; fibrose de medula óssea secundária ao hiperparatireoidismo e a deficiência de eritropoietina devido à redução de massa renal e conseqüentemente, sua produção (Macdougall, 2001; Cowgill, 1992; King et al., 1992; Cook; Lothrop, 1994; Polzin et al., 2005). Os sinais clínicos referentes à anemia incluem mucosas pálidas, cansaço, letargia e anorexia (Polzin et al., 2005).

No sistema cardiovascular, a complicação mais observada é a hipertensão sistêmica, e ocorre em 50 a 93% dos cães com DRC sendo principalmente de origem secundária (Cowgill, Kallet, 1986; Acierno, Labato, 2005). A hipertensão sistêmica é considerada um fator de risco para o desenvolvimento da insuficiência renal (Schiffrin et al., 2007). A elevação da pressão arterial sistêmica mantém o dano vascular e aumenta a resistência vascular periférica e renal, que induz a progressão da DRC e acentua a hipertensão arterial (Stiles et al., 1994). Na DRC, as conseqüências clínicas da hipertensão arterial dependem da gravidade e da duração do aumento. Os olhos podem ser acometidos quando a pressão arterial sistólica (PAS) é igual ou superior a 180 mmHg e doenças oculares estão sendo associadas à hipertensão e relatadas em cães com DRC (Stepien, 2002; Stiles et al., 1994). As lesões oculares observadas são o estreitamento e perda da tortuosidade das artérias retinianas mais calibrosas, ou vasos dilatados e tortuosos; manchas algodinosas na retina, que são formadas pelo acúmulo de organelas celulares na camada de fibras nervosas da retina, em decorrência de lesões dos axônios; hemorragias; exsudatos; descolamentos da retina e papiledema (Stepien, 2002; Acierno, Labato, 2005).

Alterações resultantes do acúmulo de toxinas urêmicas, hipertensão arterial secundária e do hiperparatireoidismo secundário renal levam ao aparecimento de sinais clínicos neuromusculares, como *head tilt*, ataxia, apatia, desorientação, mioclonias, convulsões e coma, com prognóstico reservado (Acierno; Labato, 2005). O cão considerado hipertenso apresenta PAS igual ou superior a 170mmHg em pelo menos três mensurações realizadas em tempos diferentes (Tilley, 2008). A IRIS (2015) caracterizou valores para cães com DRC, a PAS de 130 a 150mmHg de mínimo risco, 150 a 160mmHg de baixo risco, 160 a 180mmHg moderado risco e superior a 180mmHg de alto risco.

Na bioquímica sérica, a azotemia e a hiperfosfatemia são as alterações mais comuns em cães com DRC e decorrem da diminuição da TFG. O aumento de fósforo sérico ocorre principalmente nos estágios mais avançados da doença e estimula diretamente a secreção de paratormônio (PTH), desenvolvendo assim o hiperparatireoidismo secundário renal na tentativa de regular o desequilíbrio do metabolismo de cálcio e fósforo (Polzin et al., 2005). O PTH mobiliza cálcio dos ossos através de reabsorção óssea, favorecendo a deposição de sais de cálcio em tecidos moles, principalmente nos rins, levando a maior perda de néfrons (Osborne et al., 1995; Vanholder; Smet, 1999; Dhont et al. 2000).

O cálcio iônico (CAI) é visto como a fração mais importante do cálcio, por estar envolvido em processos fisiológico como: regulação da secreção e ação hormonal; transporte de íons; contração muscular; coagulação sanguínea; mineralização de ossos e integridade de membranas plasmáticas (Feldman, 1995). A hipocalcemia é um achado comum na DRC, sobretudo associada à hiperfosfatemia e baixas concentrações séricas de calcitriol (Polzin et al., 2000). A hipercalcemia também é descrita em cães com DRC. Seu desenvolvimento é complexo ou multifatorial, e envolve o aumento da reabsorção óssea mediada pelo PTH; secreção autônoma de PTH pelas paratireoides; menor degradação e eliminação do PTH e de seus metabólitos pelos rins; redução da excreção renal

de cálcio devido à redução da TFG; aumento da reabsorção de cálcio intestinal devido ao aumento da sensibilidade ao calcitriol e a elevação da fração de cálcio ligado a proteínas ou formando complexos com os ânions (Chew; Carothers, 1989).

O aumento das concentrações de resíduos de nitrogênio não proteicos no sangue como a ureia e creatinina são chamados de azotemia e devem ser interpretados criteriosamente (DiBartola, 2004; Polzin, 2011). A ureia e a creatinina são considerados marcadores laboratoriais, indicando indiretamente a diminuição da TFG (Vanholder; Smet, 1999; Dhont et al., 2000). A creatinina sérica é um indicador mais preciso da função renal quando comparada a ureia, pois ao contrário desta, não é influenciada por outras causas, como ingestão de proteínas na dieta e hemorragias no TGI, além de não ser reabsorvida pelos túbulos (Grauer, 2010). Contudo, a concentração sérica de creatinina pode variar em função da massa muscular (Finco, 1995). Diversas toxinas estão envolvidas na manifestação clínica da uremia, e não há um composto isolado responsável pelo início dos sinais clínicos.

Mecanismos de regulação do sódio e potássio estão preservados até estágios mais avançados da DRC (Chew; DiBartola, 1989). A hipocalcemia pode ocorrer em cães com DRC devido à baixa ingestão do eletrólito; perda excessiva através de vômitos ou uso contínuo de diuréticos e pela translocação de potássio do meio extracelular para o meio intracelular. Os sinais clínicos ligados a hipocalcemia são: fraqueza muscular, poliúria, polidipsia, anorexia e taquicardia. Nos estágios finais da DRC, quando há evolução para oligúria, os pacientes podem apresentar hipercalemia, havendo bradicardia e parada atrial em casos mais graves (Chew, 2000).

Pode-se observar acidose metabólica devido à redução da excreção de hidrogênio pela amoniogênese renal; diminuição da excreção renal de composto de fosfato e sulfato, redução de prótons pelas células tubulares e reabsorção tubular de bicarbonato. Em pacientes estáveis, a acidose metabólica é atenuada devido a adaptação renal tubular e ao mecanismo respiratório compensatório. Porém, em animais descompensados, esta se apresenta grave e predispõe o desenvolvimento de anorexia, vômito, letargia, perda de massa muscular e peso, má nutrição, perda urinária de cálcio, má reabsorção óssea e alterações na síntese de calcitriol (Chew, 2000);

A urinálise fornece dados importantes sobre a DRC. A densidade urinária considerada normal em cães varia de 1,015 a 1,045. A redução neste valor (1,008 e 1,012) indica o intervalo isostenúrico onde a densidade da urina é igual à do ultrafiltrado plasmático e ocorre quando há um processo crônico onde os néfrons perderam, parcial ou totalmente, a capacidade de concentração da urina devido a lesões irreversíveis (DiBartola, 2004; Polzin et al., 2005). A perda de proteína através da urina pode ser detectada na urinálise e apresenta intensidade variada devendo ser analisada junto à densidade urinária (Osborne et al., 1995). A proteinúria é classificada de acordo com o local da perda de proteína ou com os mecanismos que a induziram, como causas pré-renais, renais e pós-renais (Barsanti e Finco, 1979). O paciente só deve ser classificado como proteinúrico após a identificação e exclusão de fatores pré e pós-renais de perda proteína urinária e, ainda, a confirmação de sua persistência pela determinação do valor da razão proteína creatinina urinária em diferentes momentos (Polzin et al., 2005). Estudos demonstraram a existência da relação entre proteinúria e hipertensão, visto que o controle terapêutico da última está implicado em uma diminuição da magnitude da primeira (Grauer et al., 2000; Gregory, 2009). A proteinúria é um importante indicador de perda da permeabilidade dos capilares glomerulares. Na prática, indica precocemente danos tubulares e glomerulares (Polzin et al., 2005; DiBartola, 2004).

A ativação do sistema renina angiotensina aldosterona está relacionada com a hipertensão arterial e também provoca proteinúria. Proteínas presentes na urina são tóxicas para os túbulos e podem

provocar inflamação tubulointersticial, fibrose e morte celular (Gregory, 2005; Shimizu, 2005; Scott, 2008). O desfecho de uma proteinúria de elevada intensidade pode ser a síndrome nefrótica, caracterizada por hipoalbuminemia, edema, ascite, hipercolesteremia, hipertensão e hipercoagulabilidade (Gregory, 2005).

3.1.5 – Progressão da doença renal crônica

A DRC é caracterizada por lesões estruturais irreversíveis, que podem evoluir progressivamente para uremia, IRC e falência renal (Polzin et al., 2000). A perda massiva de néfrons é a principal alteração patológica ocorrida na DRC, ocasionando a adaptação do parênquima renal e promovendo hipertrofia e hiperplasia dos néfrons remanescentes funcionais para compensar os néfrons que foram lesionados e perdidos. Sendo assim, os glomérulos remanescentes sofrem um processo de hipertrofia devido à hiperperusão provocada pela redução do leito capilar glomerular total e a vasodilatação de suas arteríolas aferentes. A hiperperusão gera hipertensão, hiper filtração e lesão das estruturas glomerulares. Essas alterações funcionais e morfológicas reduzem a permeabilidade e seletividade glomerular, provocando o surgimento da proteinúria. As proteínas são lesivas às estruturas tubulares, e estimulam a proliferação mesangial, ao mesmo tempo em que as proteínas passam a ser reabsorvidas, em grande escala, pelo túbulo contorcido proximal. Tal fato pode resultar na hipertrofia dos néfrons residuais e aumento da TFG como mecanismo compensatório, sendo este ineficaz, pois a perda proteica e a gloméruloesclerose que ocorre nesses néfrons eleva os danos renais, ocasionando a progressão da doença. Pode-se controlar a progressão da DRC diminuindo a pressão glomerular, com a alteração da dieta do paciente ou com uso de medicamentos (Brenner, 1982).

Depois de estabelecida a DRC, a magnitude da disfunção renal geralmente permanece estável por meses ou declina lentamente no decorrer de meses a anos. Não é necessário que o processo responsável pela lesão inicial, esteja presente para que ocorra uma disfunção progressiva (Jacob, 2002). O gradual aumento da disfunção renal compromete também a capacidade funcional de outros sistemas, como digestório, cardiovascular, esquelético, nervoso e hematopoiético (Senior, 1994). As manifestações clínicas ocorrem isoladamente ou em conjunto, resultando no aparecimento da síndrome urêmica (Polzin et al., 2000). A persistência da progressão das lesões renais na DRC ocorre por fatores como: hipertensão sistêmica e glomerular, proteinúria, hiperparatireoidismo secundário renal, acidose metabólica e estresse oxidativo (Allen, 2000).

3.2 - Renoproteção e tratamento conservador

Renoproteção é o nome dado a um conjunto de ações que visam à prevenção, proteção e o controle da progressão de injúrias renais, havendo sua importância bem estabelecida na medicina humana e na veterinária (Schieppati e Remuzzi, 2003). Algumas terapias são consideradas renoprotetoras, mas podemos citar como exemplo o uso de drogas inibidoras da enzima conversora de angiotensina, controle do fósforo dietético, uso de ácidos graxos do tipo ômega-3, monitoramento da pressão arterial e métodos de diagnóstico precoce (Ruggenenti et al., 2003). Porém, nenhuma substância demonstrou ser completamente eficaz em estabilizar a injúria renal apesar do estudo de diversos fármacos com diversos mecanismos de ação (StaffordSmith, 2008; Chew et al., 2012).

O tratamento conservador pode ser definido como um conjunto de terapias, que atuam de forma associada visando a renoproteção, a preservação da função renal e a melhorar da qualidade e prolongamento da vida de animais com DRC (Brown et al., 1997). A conduta médica é individual e varia conforme o estágio e subestágio da doença além dos sinais clínicos apresentados. Terapia nutricional, fluidoterapia, quelantes de fósforo, controle de vômito e náusea, estimulação de medula

óssea, controle da hipertensão, proteinúria e anemia são algumas das terapias indicadas para o manejo desses pacientes (Hoskins, 2008).

A dieta terapêutica é a base do tratamento conservador da DRC e a troca alimentar pode ser iniciada assim que a doença for diagnosticada (Bartges, 2012; Birchard, 2008). A maior causa de óbito em animais com DRC nos estádios III e IV é a desnutrição, por isso a introdução da dieta terapêutica é fortemente indicada (Polzin, 2007). Quanto maior o escore de condição corporal, maior a sobrevivência destes pacientes. Portanto, o objetivo do suporte nutricional é manter a condição corporal ideal (massa magra).

Dietas intituladas “renal” possuem alta densidade energética para que menor quantidade de alimento possa suprir as necessidades, evitando distensão gástrica causando vômitos e náuseas (Elliot, 2006). Os teores de sódio e fósforo são reduzidos e ocorre acréscimo de vitaminas do complexo B, fibras solúveis, suplementação de ácidos graxos poli-insaturados ω 3 e antioxidantes (Bartges e Polzin, 2011). Proteínas de melhor qualidade e digestibilidade são acrescidas, gerando aminoácidos em quantidades adequadas ao organismo (Roudebush, 2010). O uso de prebióticos é um método auxiliar na redução da azotemia, pois fornece energia para bactérias gastrintestinais que utilizam a ureia do sangue como fonte de nitrogênio, reduzindo assim a concentração de ureia sérica. A redução de sódio tem por finalidade auxiliar no controle da hipertensão (Brown et al., 1998). A restrição de fósforo auxilia no controle da progressão do hiperparatireoidismo secundário renal, reduzindo também a mineralização de tecidos moles (Birchard, 2008).

Apesar de protocolos padrões serem propostos para o tratamento da DRC, tem sido amplamente discutido o uso de terapias auxiliares com ação renoprotetora (Brown et al., 2000; Veado, 2005).

3.2.1 – Vitaminas

Portadores de DRC podem apresentar hipovitaminose relacionada a perda de vitaminas hidrossolúveis através da poliúria. Dessa forma, recomenda-se a suplementação de vitaminas do complexo B (Polzin, Osborne, 1995).

As vitaminas do complexo B atuam como coenzimas, que intervêm no metabolismo energético e na síntese de tecidos e tem grande importância na eritropoiese. A vitamina B12 – cobalamina intervêm na transferência de unidades simples de carbono durante diversas reações químicas, atua no metabolismo de lipídeos e hidratos de carbono e como precursores de células vermelhas sanguíneas. O ácido fólico tem como função a intervenção na síntese de timidina, um composto do DNA. Quando deficiente, incapacita a produção de DNA, ocasionando redução do crescimento e maturação celular, manifestando-se clinicamente como anemia e leucopenia. A vitamina B6, piridoxina, é necessária para diversas reações de transaminação, desaminação e descarboxilação do metabolismo dos aminoácidos e é ativa em menor grau no metabolismo da glicose e dos ácidos graxos além de atuar no metabolismo sanguíneo (Case et. al, 1998).

Cães com DRC em grande parte encontram-se malnutridos, com déficit de vitaminas e minerais, o que reduz sua eficácia de defesa antioxidante. Dessa forma, há uma maior propensão ao desenvolvimento de estresse oxidativo renal, formando espécies reativas do metabolismo do oxigênio (ERMO), substâncias lesivas ao organismo. Acredita-se que o estresse oxidativo é um fator potencialmente importante na mortalidade de pacientes com DRC e mediador de doenças cardiovasculares e neurológicas (Scoot, 2008). Contra a ação lesiva das ERMO, torna-se fundamental o uso de antioxidantes, que removem substâncias lesivas e as mantêm em baixas concentrações no organismo (Shimizu, 2005).

O ácido ascórbico, também conhecido como vitamina C é sintetizado a partir da glicose nos vegetais e em inúmeros animais, incluindo cães (Case et. al, 1998). Sua ação assegura diversas funções vitais no organismo como: neutralização dos radicais livres (efeito antioxidante), metabolismo do ferro e determinadas reações imunológicas anti-infecciosas (GrandJean, 2003). Estudos com antioxidantes tem mostrado sua importância para o tratamento da DRC em pacientes humanos. Ainda faltam pesquisas a esse respeito de sua ação em cães, mas o uso de antioxidantes como vitamina E, vitamina C, carotenoides e flavonoides podem ser promissores para redução do estresse oxidativo causado pela doença (Elliot, 2006).

3.2.2- Bioflavonoides

Os bioflavonoides são polifenóis que compreendem um grupo de compostos bioativos dos vegetais. A principal fonte de compostos fenólicos advém do limão, laranja, tangerina, cereja, uva, ameixa, pêra e maçã, encontrados em maiores quantidades na polpa da fruta (Angelo; Jorge, 2007). Suas ações despertam grande interesse devido aos seus efeitos antiaterogênicos, neuroprotetores, anti-inflamatórios, anticarcinogênicos e antioxidantes (Ajila et. al, 2008). Por apresentarem ação inibitória sobre algumas enzimas e propriedade quelante em metais, inibem reações em cadeia induzidas por radicais livres (Erlund, 2004). O uso de antioxidantes na dieta deve ser recomendado devido aos seus efeitos biológicos diversos, particularmente àqueles relacionados à redução do estresse oxidativo na DRC. Além disso, a utilização de flavonóis (um tipo de flavonoides) encontrados em plantas foi descrito como benéfica na DRC, pois estimulam a produção de óxido nítrico, auxiliando no controle da hipertensão arterial (Elliot, Levebvre, 2009). Entretanto, existem poucos estudos sobre os benefícios dos polifenóis na DRC, embora alguns trabalhos tenham constatado os benefícios destes antioxidantes em parâmetros de estresse oxidativo, inflamação e perfil lipídico (Stoclet et al., 2004).

3.2.3 - Prebióticos e probióticos

A DRC altera precocemente a microflora entérica, ocasionando alterações do trânsito intestinal, redução na absorção de proteína e no consumo de fibras, levando ao acúmulo de toxinas urêmicas que são absorvidas no intestino e podem desempenhar um papel central na fisiopatologia da doença (Guldris, Parra & Amenós, 2017). Acredita-se que grande parte dos indivíduos em uremia possuem anormalidades na mucosa do trato gastrointestinal (TGI) e um desequilíbrio no ecossistema intestinal (Kang, 1993). Elevadas concentrações de ureia no organismo resultam no aumento de amônia, que eleva o pH e acarreta o crescimento de bactérias aeróbicas, como *Escherichia coli*, resultando em desequilíbrio da microbiota intestinal e redução da população de bactérias anaeróbicas benéficas, e consequentemente elevam a produção de toxinas urêmicas (Simenhoff et al, 1996).

Prebióticos são fibras com ação protetora relacionada ao desempenho satisfatório intestinal e são utilizados como substrato de microrganismos da microbiota entérica. Quando adicionados como ingredientes funcionais a produtos alimentícios normais, modulam a composição da microbiota intestinal, e exercem papel primordial na fisiologia do TGI (Roberfroid, 2002). Fruto-oligosacarídeos (FOS) são fibras fermentáveis que atuam como prebióticos. Não são digeridos pelo organismo, mas são fermentados rapidamente por bactérias no cólon, resultando na liberação de ácidos graxos de cadeia curta que acidificam o meio intestinal e são excelentes nutrientes para a manutenção e renovação celular. Através da fermentação, os FOS atuam como uma fonte direta de alimento para as células do intestino grosso e promovem o crescimento da microbiota bacteriana específica (Swanson et al., 2002). A adição de FOS na dieta de ratos foi capaz de reduzir em 20 a 30% o nível de ureia no sangue e nos rins, e na excreção de nitrogênio renal, indicando a potencialidade dos FOS em terapias de DRC (Younes et al. 1995).

Probióticos são microrganismos utilizados como aditivos alimentares e considerados importantes por melhorarem a resistência do hospedeiro aos patógenos e estimulam o funcionamento saudável do órgão em que vivem (Gibson; RoberFroid, 1995). A utilização de probióticos como adjuvantes para a remoção de ureia ou toxinas urêmicas advém da capacidade de usar os microrganismos como substratos de metabólitos. Sendo assim, os probióticos auxiliam a microbiota intestinal reduzindo as bactérias produtoras de toxinas urêmicas e estimulando o crescimento de bifidobactérias e lactobacilos. Sendo seu uso terapêutico sugerido por reduzir a uremia em pacientes com DRC (Guldris, Parra & Amenós, 2017; Nogueira, Gonçalves, 2011). Estudos realizados utilizando *Lactobacillus acidophilus* apresentaram diminuição de 67% na concentração de dimetilamina e de 31% na de nitrodimetilamina – toxinas geradas por portadores de DRC (Simenhoff et. al, 1996). Ambas as toxinas são produzidas no intestino, de forma que os lactobacilos utilizados podem apresentar efeito direto sobre elas. A ureia é uma toxina que surge, não somente a partir da oxidação de aminoácidos pelas bactérias intestinais, mas também de várias reações do ciclo da ureia, em que as bactérias intestinais não estão presentes (Alatraste et al; 2014).

De ação similar aos *L. acidophilus*, os *Enterococcus faecium* agem como probióticos. O gênero *Enterococcus* caracteriza-se como microrganismos colonizadores transitórios do TGI (Nadia, 2008) e diminuem competitivamente a microbiota produtora de urease, reduzindo a absorção de amônia (Loguericio et al., 1987). O *E. faecium* é uma bactéria não patogênica e seu efeito na remoção de floras patogênicas nos intestinos destaca-se dentre as demais por exercer tais funções de maneira mais acentuada (Fisioquantic, 2005) além de possui maior resistência ao ácido estomacal, sendo menos inibido quando veiculado por suplemento oral, com consequente colonização mais rápida nas paredes intestinais (Nadia, 2008).

3.2.4- Maltodextrina

A maltodextrina é um carboidrato complexo, oriundo da conversão enzimática do amido de milho, com absorção gradativa, propiciando energia de forma rápida para organismo do animal. Os polímeros que constituem a maltodextrina são metabolizados lentamente, fornecendo energia durante uma atividade física de longa duração, pois libera glicose gradualmente na corrente sanguínea. Flickinger et al. (2000) avaliaram cães alimentados com glucoligossacarídeos e maltodextrina e concluíram que ambos serviram de substrato para a fermentação bacteriana no trato gastrointestinal ao favorecer a proliferação da microbiota benéfica, sem afetar a digestibilidade de macro ingredientes.

4- MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Animais

Foram avaliados 13 cães, provenientes da casuística do setor de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da UFMG (HV-UFMG) sob a anuência da diretoria (ANEXO I) na área de especialidade da Nefrologia, portadores de DRC nos estágios IRIS 1, 2, 3 e 4. Os responsáveis pelos animais submetidos a este estudo estavam cientes da avaliação e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO II). Os cães possuíam raças variadas, sendo ao todo cinco Shih Tzu, dois Yorkshire Terrier, dois Rhodesian Ridgeback; um Labrador Retriever, um Dálmata; um Pinscher miniatura e um Dobermann, com idades entre um e 12 anos e peso corporal entre 3 e 37 quilogramas. Destes, cinco eram machos e oito fêmeas.

A DRC ocorre nos indivíduos em muitos casos associada a outras doenças como cardiopatias, endocrinopatias e doenças infecciosas. Todos os animais possuíam o protocolo de vacinação e

desverminação anual atualizados, e apresentavam-se livres de doenças infecciosas ou demais doenças que pudessem alterar a situação renal durante o período avaliado para admissão neste estudo. Devido à triagem criteriosa, o número amostral de indivíduos apresentou-se reduzido sendo um total de 13 animais avaliados durante o estudo.

Durante o período de avaliação os animais foram mantidos em suas casas sendo cuidados por seus responsáveis e avaliados três vezes no HV-UFMG durante todo o período.

4.2. Seleção dos animais

Os animais foram selecionados com base em sinais de DRC no exame de US e alterações nos marcadores de função renal (ureia e creatinina) ou que já estavam em tratamento conservador preconizado pela IRIS para a DRC. A avaliação ultrassonográfica determinou o tamanho renal, contorno, ecogenicidade, ecotextura e definição de limite córtico-medular. Os cães que apresentaram rins diminuídos, hiperecóticos e com perda da definição córtico-medular através do exame ultrassonográfico foram classificados como portadores de DRC. Foram excluídos da seleção animais que apresentaram alterações sistêmicas que poderiam gerar alterações sobre a situação renal do paciente, como: animais em curso de tratamento oncológico; portadores de leishmaniose visceral canina, doença endocrinológica (hiperadrenocorticismo, diabetes mellitus, etc), e outras afecções potencialmente causadoras de insuficiência renal aguda (hemoparasitoses, doença periodontal em estágio avançado, piometra, etc.); infecção do trato urinário; hipertensão arterial sistêmica não responsiva ao tratamento.

4.3. Tratamento clínico

Os cães receberam tratamento clínico conservador preconizado para a DRC, baseado nas diretrizes propostas pela IRIS, revisadas em 2015.

Foram alimentados única e exclusivamente com dieta específica para nefropatas, sendo esta a dieta renal do fabricante Royal Canin, ajustada no momento da admissão do animal ao estudo, visando o melhor balanceamento energético, bem como os melhores teores de minerais, vitaminas e proteínas. A quantidade de alimento fornecida foi estimada de acordo com o peso corporal de cada animal, pelo cálculo de requerimento energético de manutenção, através da seguinte fórmula:

$$\text{REM} = 140 \times \text{PV}^{0.75}$$

REM = Requerimento energético de manutenção

PV = Peso vivo em quilograma

$\text{PV}^{0.75}$ = Peso metabólico

Pacientes com valor sérico de fósforo acima dos valores de referência tiveram hidróxido de alumínio acrescido ao tratamento conservador, na dose de 50mg/Kg, duas vezes ao dia, junto às refeições. Este tratamento foi padronizado para todos os animais a partir da sua admissão ao estudo.

4.4. RenAdvanced Dogs®

RenAdvanced Dogs® é um composto nutracêutico composto por Prébióticos, Probióticos, Bioflavonóides e Complexo de Vitaminas indicado para a redução da absorção intestinal de derivados nitrogenados e estimular o apetite de cães portadores de doença renal crônica.

Figura 1- Composição do RenAdvanced Dogs®: níveis de garantia

Ácido Fólico (mínimo)	2000 mg/Kg
<i>Enterococcus faecium</i> (mínimo)	30,4x10 ¹⁰ ufc/kg
Fruto-oligosacarídeos (mínimo)	216,7 g/kg
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (mínimo)	14,5 x 10 ¹⁰ ufc/kg
Maltodextrina (mínimo)	656,1 g/kg
Vitamina B12 (mínimo)	100.000 mcg/kg
Vitamina B6 (mínimo)	5.000 mg/kg
Vitamina C (mínimo)	50 g/kg
Extrato de laranja (mínimo)	50 g/kg
Aroma de Carne (mínimo)	2000 mg/kg

Fonte: RenAdvanced Dogs®, Bioctal, Valinhos – SP

4.5 – Protocolos de estudo

Os animais admitidos no projeto foram avaliados por 90 dias em uso do produto RenAdvanced Dogs®. Necessariamente, todos os cães deviam estar no mínimo 30 dias realizando o tratamento conservador da DRC conforme diretrizes da IRIS. Inicialmente receberam somente a dieta específica para nefropatas por 30 dias, em seguida, o RenAdvanced Dogs® por 90 dias, conforme a posologia do fabricante. As avaliações ocorreram no tempo zero (antes da administração), entre 30 e 60 dias, e entre 0 e 90 dias após o início do uso do produto.

Figura 2- Posologia diária do RenAdvanced Dogs® proposto pela Bioctal:

Peso do animal	Quantidade a ser fornecida:
Menos que 2,5 kg	0,5 gramas
De 2,5 a 5 kg -	1 grama
De 5 a 7,5 kg	1,5 gramas
De 7,5 a 10 kg	2 gramas
De 10 a 15 kg	4 gramas
De 15 a 25 kg -	6 gramas
De 25 a 35 kg	8 gramas
De 35 a 50 kg	10 gramas
Acima de 50 kg	12 gramas

Fonte: Embalagem RenAdvanced Dogs®

4.6- Tempos de avaliação

Tão logo os animais foram selecionados para participar do estudo, durante um período de 30 dias, foi realizado ajuste do tratamento conservador da DRC, caso este ainda não estivesse sendo realizado ou estivesse inadequadamente.

Todos os animais foram submetidos a três tempos de coletas e exames, conforme descritos a seguir:

Tempo 0 (T0): exame clínico completo e 1ª coleta de material para exames, estando o paciente com pelo menos 30 dias sob tratamento conservador para DRC a base de dieta renal. Neste mesmo dia, foi acrescentada a associação de vitaminas e nutracêuticos ao protocolo de tratamento.

Tempo 1 (0 a 30 dias): exame clínico completo e 2ª coleta de material para exames, no 30º dia de instituído o uso da associação de vitaminas e nutracêuticos no protocolo de tratamento conservador da DRC.

Tempo 2 (30 a 90 dias): exame clínico completo e 3ª coleta de material para exames, no 90º dia de instituído o uso da associação de vitaminas e nutracêuticos no protocolo de tratamento conservador da DRC.

4.7 – Realizações de exames e coleta de materiais

Após a seleção por anamnese, cães com pelo menos 90 dias de tratamento conservador para DRC foram submetidos a exame físico completo para identificar alterações clínicas. Avaliaram-se os parâmetros vitais por inspeção da coloração e lubrificação de mucosas orais e oculares, hidratação através do turgor cutâneo e tempo de preenchimento capilar, frequência cardíaca, pulso (palpação digital em artéria femoral) e da frequência respiratória; palpação abdominal; aferição da pressão arterial sistólica (PAS) por Doppler vascular e temperatura retal por termômetro digital. A aferição PAS foi o primeiro procedimento realizado, após pelo menos 10 minutos de ambientação do animal e seguiu o *guideline* para identificação de hipertensão arterial sistêmica (Brown et al., 2012).

Após exame físico completo, todos os animais foram pesados, submetidos à avaliação (duplo cego) de escore de condição corporal (ECC) baseado na inspeção e palpação do paciente e classificados em uma escala de um a 9 pontos (Figura 3) (Laflamme, 1997).

Figura 3- Características físicas dos escores corporais de cães.

Condição	Escore	Características
Subalimentado	1	Costelas e vertebrae lombares, ossos pélvicos e todas as saliências ósseas visíveis à distância. Não há gordura corporal discernível. Perda evidente de massa muscular.
	2	Costelas e vertebrae lombares, ossos pélvicos facilmente visíveis. Não há gordura palpável. Algumas saliências ósseas podem ser visíveis. Perda mínima de massa muscular.
	3	Costelas facilmente palpáveis ou visíveis sem gordura palpável. Topo das vértebras lombares é visível. Os ossos pélvicos começam a ficar visíveis. Cintura e reentrância abdominal evidente.
Ideal	4	Costelas facilmente palpáveis com mínima cobertura de gordura. A cintura é facilmente observada. Reentrância abdominal evidente.
	5	Costelas palpáveis sem excessiva cobertura de gordura. Abdômen retraído quando visto de lado.
	6	Costelas palpáveis com leve excesso de cobertura de gordura. A cintura é visível quando vista de cima, mas não é acentuada. Reentrância abdominal aparente.
Sobrealimentado	7	Costelas palpáveis com dificuldade, intensa cobertura de gordura. Deposição de tecido gorduroso sobre a área lombar e base da cauda. Ausência ou pouca cintura e reentrância abdominal pode estar presente
	8	Presença de gordura impossibilita a palpação de costelas, apenas sobre pressão acentuada. Deposição de tecido adiposo em área lombar e cauda acentuada. Cintura inexistente e não há reentrância abdominal. Poderá apresentar distensão abdominal.
	9	Deposição de tecido adiposo sobre o tórax, costelas, processos espinhosos e base da cauda de forma acentuada. Deposição de gordura no pescoço e membros. Distensão abdominal evidente.

Fonte: Adaptado de LAFLAMME (1997).

A coleta de sangue foi realizada com seringas de 5 mL e agulha 25x7mm, na veia cefálica ou na jugular externa, após a antisepsia prévia com álcool 70%. Os animais estavam com jejum alimentar de 8 horas e não foi solicitado jejum hídrico. Os frascos foram identificados logo após a obtenção do material. As amostras com EDTA foram refrigeradas (entre 2 e 8°C) em conjunto com as amostras sem anticoagulante (após sofrerem retração completa do coágulo), até serem levadas ao laboratório, no prazo máximo de 12 horas.

Os exames bioquímicos foram processados a partir do soro proveniente do sangue coletado e acondicionado em tubos sem anti-coagulante. Estes exames compreenderam: ureia (método enzimático), creatinina (método colorimétrico), albumina, globulina (realizados em aparelho Cobas Mira Plus, método colorimétrico), fósforo (realizado em aparelho Labmax Plenno, método colorimétrico) e cálcio iônico (realizado em aparelho AVL-Roch, método ISE- Elétron íon seletivo). Para o hemograma amostras foram acondicionadas em tubos com EDTA e processados em aparelho Abacus Junior Vet sendo confeccionados esfregaços sanguíneos para contagem celular diferencial.

A coleta de urina foi realizada através de cistocentese guiada por ultrassom em fêmeas, utilizando seringa de 10 ml e agulha 25x0,7mm e sondagem uretral em machos com sonda estéril com diâmetro variável conforme o tamanho do animal. As amostras foram acondicionadas em tubo coletor para urina, identificadas e refrigeradas imediatamente após a coleta, até serem enviadas ao laboratório, no prazo máximo de 4 horas. Foram realizados o exame “perfil urinário I”, composto das análises de urina rotina (por tiras reativas Combur Cobas, exame físico e microscópico), densidade urinária em equipamento de refratometria, dosagem de creatinina urinária (Kit Kovalent e método Jaffé) e de proteína urinária (Kit Microprote Doles e método vermelho de pirogalol) para cálculo da relação proteína:creatinina urinária e dosagem da atividade da gama-glutamyl-transferase urinária (Kit Kovalent e método cinético colorimétrico segundo Szasz/Persijn). Para o exame de US, utilizou-se um transdutor linear na frequência de 9 Mhz acoplado ao equipamento de US Chison 8100 Vet ® que serviu de ferramenta para orientar a cistocentese.

Os exames foram realizados no laboratório de Patologia Clínica da EV-UFMG, exceto as dosagens séricas de fósforo e cálcio iônico, realizadas estas em laboratório veterinário externo (TECSA laboratórios e CDMA) situado em Belo Horizonte, no prazo máximo de seis horas.

4.7 - Delineamento experimental e análise estatística

O estudo foi desenvolvido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (HV-UFMG) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), protocolo número 344/2017 (ANEXO III).

Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software R versão 3.5.1 (R Core Team, 2018).

Foram utilizadas duas abordagens para cada variável. A primeira ajustou um modelo linear misto, adequado a medidas repetidas, buscando estimar a taxa de mudança da variável ao longo do tempo. Foram estimados a média e o intervalo de 95% de confiança desta taxa. A segunda abordagem, calculou a diferença entre o valor no dia 30 em relação ao dia zero, a diferença entre o valor no dia 90 em relação ao dia zero e a diferença entre o valor no dia 90 em relação ao dia 30. A média e o intervalo de 95% de confiança desta diferença também foram estimados. Os valores p das comparações múltiplas foi corrigido pelo método de Tukey. Em todos os testes assumiu-se um nível de significância de 5%.

A correlação não paramétrica de Spearman foi calculada para todos os pares de variáveis e as correlações moderadas, fortes e muito fortes e significativas a 95% de significância foram reportadas. Os valores p das comparações múltiplas foram corrigidos pelo método de Tukey.

Na análise descritiva avaliou-se todas as variáveis numéricas e categóricas dos pacientes em todos os tempos disponíveis. Foi testada a normalidade e a homocedasticidade de cada variável na sua unidade original e, aplicou-se a transformação logarítmica, quando esta não se apresentava com distribuição normal.

5- RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 – Observações clínicas

De acordo com o relato dos responsáveis pelos animais avaliados no estudo e com as observações clínicas, houve expressiva melhora no estado geral dos pacientes durante o período avaliado. Melhora da disposição e vitalidade acompanhadas pelo aumento de apetite, foram os sinais mais observados pelos tutores. Além disso, foi sinalizado pelos responsáveis a percepção que seus animais se apresentavam mais felizes e com comportamentos ora não manifestados há algum tempo, como o interesse por brincadeiras e passeios. Abaixo, na tabela 1 são apresentadas as porcentagens de melhora da disposição e aumento de apetite nos períodos de tempo analisados.

Tabela 1: Porcentagem média da disposição e apetite dos animais em três tempos diferentes com o uso de RenAdvanced Dogs®.

Observações	0-30 dias	30-90 dias	0-90 dias
Melhora da disposição	61,5%	69,2%	69,2%
Aumento de apetite	61,5%	69,2%	69,2%

0 = início da administração de RenAdvanced Dogs®; 30 dias após início da administração de RenAdvanced Dogs®; 90 dias após início da administração de RenAdvanced Dogs®.

Durante a avaliação clínica realizada nos tempos 0 a 30; 30 a 90 e 0 a 90 dias, a melhora clínica pôde ser observada através do aspecto da pelagem, disposição durante a realização dos exames e avaliação de escore corporal. A melhora de apetite foi acompanhada por melhora da disposição. Uma das principais queixas dos responsáveis por cães com DRC está relacionada a apatia e ao pouco apetite destes animais. A apatia pode estar relacionada à náusea e à acidose metabólica, que causa depressão do sistema nervoso central (Grauer, 2005). Em 30 dias após o início do consumo do nutracêutico, foi observado melhora da disposição e apetite em 61,5% e aos 90 dias, 69,2%.

5.2- Ganho de peso e escore corporal

Durante o período avaliado foi perceptível o ganho de peso dos animais. Durante a pesagem, todos os animais estavam em jejum alimentar de 8 horas. Em T1, 30 dias após o início do consumo do nutracêutico RenAdvanced Dogs®, 76,9% dos animais apresentaram ganho de peso entre 0,1 kg a 1,8 kg, variando conforme a raça e estágio IRIS da DRC em que o animal se encontrava. A média de ganho de peso dos animais durante o período foi de 0,2807 gr. Aos 90 dias de avaliação, 87,5% dos animais apresentaram ganho de peso, com média de 0,5687 gr. Dos animais DRC estágio 3, 77,77% apresentaram ganho de peso. Um animal apresentou manutenção do peso corpóreo e apenas um cão perdeu peso em relação ao peso inicial. Este último animal não apresentou resultados positivos em nenhum outro parâmetro avaliado e foi o único óbito registrado durante a execução do estudo (Tabela 2 e 3).

Tabela 2: Percentagem, média e desvio padrão do ganho de peso dos animais comparados em três tempos após a administração de RenAdvanced Dogs®:

Observações	0-30 dias	30-90 dias	0-90 dias
Ganho de peso em % do grupo	76,9%	50%	87,5%
Média	0,280769	0,1625	0,56875
Desvio padrão	0,804554	0,613974	0,570049

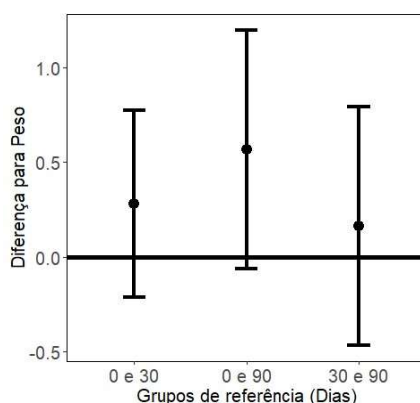
A perda de peso e redução de escore corporal são alterações observadas durante a progressão da DRC e se relacionam diretamente com a gravidade da doença. Na medicina humana está associado o excesso de peso ao maior tempo de sobrevivência dos pacientes com DRC. Um estudo retrospectivo relacionou o escore de condição corporal de cães com DRC, ao tempo de sobrevivência após o diagnóstico e demonstrou que cães com condição corporal moderada ou sobrepeso, apresentaram tempo de sobrevivência superior aos pacientes abaixo do peso (Parker & Freeman, 2011).

Polzin (2007) afirmou que a desnutrição é a maior causa de morte em cães com DRC nos estádios IRIS 3 e 4 e a perda de peso, disorexia, anorexia e perda de qualidade de vida refletem diretamente a uremia do paciente. Portanto, um importante objetivo do tratamento conservador é a manutenção da condição corporal ideal e da massa magra corporal.

Tabela 3: Média, desvio padrão, limite inferior e superior do peso dos animais com DRC comparados nos três períodos de tempo analisados em uso de RenAdvanced Dogs®.

Grupo	Média	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
Inclinação	0,006	0,003	-0,001	0,013
0 e 30	0,28	0,19	-0,21	0,77
0 e 90	0,57	0,25	-0,06	1,20
30 e 90	0,16	0,25	-0,47	0,79

Figura 4: Gráfico da diferença de peso nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.



A variável peso apresentou resultado estatisticamente significativo. A diferença entre o dia 0 e o dia 90 foi relevante, embora o limite inferior do intervalo de confiança tenha ultrapassado o valor zero de forma discreta. O maior ganho de peso ocorreu entre os dias 0 e 30. Entre os dias 30 e 90, o ganho de peso continuou, porém de forma mais discreta, indicando um ritmo de crescimento mais moderado, mas ainda ascendente até os 90 dias.

A melhora da disposição e apetite foi observada em 100% dos indivíduos que ganharam peso. Dos que apresentaram melhora da disposição e apetite, apenas 11,11% não ganharam peso.

Animais com peso abaixo da normalidade para a raça, evoluíram para uma condição próxima da normalidade. Aos 90 dias de avaliação, 62,5% dos animais apresentaram aumento do escore corporal e 37,5% mantiveram o escore nas mesmas condições observadas no início de avaliação. Todos os que melhoraram o escore corporal também mostraram maior disposição, apetite e ganho de peso. Abaixo, na tabela 4 são apresentados a variação percentual do escore corporal dos animais após o início da administração de RenAdvanced Dogs®.

Tabela 4: Avaliação em porcentagem do escore corporal dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados após o uso de RenAdvanced Dogs®.

Escore corporal	0-30 dias	30-90 dias	0-90 dias
Aumento	15,38%	50%	62,5%
Manutenção	76,92%	50%	37,5%
Redução	7,69%	0%	0%

5.3 – Avaliações hematológicas

5.3.1- Hematócrito

Foi observado no presente estudo a ocorrência de anemia normocítica normocrômica em 46,15% dos animais em T0. Após 30 dias de avaliação, 53,84% dos cães apresentavam-se anêmicos e em 90 dias, 50% dos animais avaliados apresentaram hematócrito abaixo de 37 %, valor este considerado como limite de normalidade recomendado para os cães domésticos. Abaixo, na tabela 5 são apresentadas as percentagens, médias com os respectivos desvios padrão e coeficiente de variação dos resultados do hematócrito analisados em T0, T1 e T2.

Tabela 5: Percentagem total, média, desvio padrão e coeficiente de variação de hematócrito de cães com DRC submetidos à ação de prebióticos, probióticos, antioxidantes e vitaminas analisados.

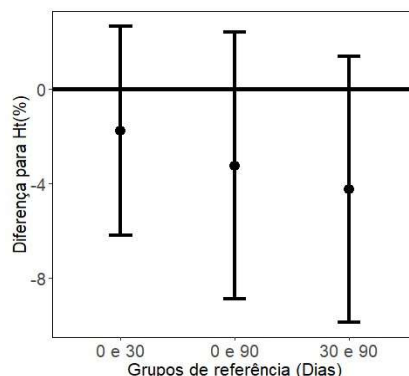
Hematócrito	0-30 dias	30-90 dias	0-90 dias
% anemia	46,15%	53,84%	50%
Média	37,92308	36,15385	38,25
Desvio padrão	10,60237	13,08846	11,05506
CV	27,95757	36,20211	28,90211

T0 = Antes de iniciar o estudo; T1 = 30 dias após início do estudo; T2 = 90 dias após início do estudo

Tabela 6: Média, desvio padrão, limite inferior e superior do hematócrito dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.

Grupo	Média	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
Inclinação	-0,087	0,036	-0,167	-0,007
0 e 30	-1,77	1,73	-6,19	2,65
0 e 90	-3,25	2,21	-8,88	2,38
30 e 90	-4,25	2,21	-9,88	1,38

Figura 5: Gráfico da diferença de hematócrito nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias



Observou-se que apenas a variável hematócrito apresentou uma inclinação significativamente distinta de zero ao longo do tempo, sendo essa inclinação negativa, o que indica uma redução progressiva desse parâmetro. No entanto, a análise das diferenças entre os períodos avaliados não revelou significância estatística, já que os intervalos de confiança cruzam a linha do zero.

Todos os animais pertencentes ao estudo que apresentaram valores de hematócrito abaixo da normalidade pertenciam ao grupo IRIS 3 e 4. Segundo Polzin (2007) a anemia é um dos principais fatores de comprometimento da qualidade de vida em cães nos estágios 3 a 4 da DRC e, agrava-se à medida que a doença progride.

O acréscimo de vitaminas de B12, B6 e folatos são utilizados como tratamentos auxiliares para correção da anemia do DRC pois são de extrema importância para a eritropoiese. A suplementação dessas vitaminas é recomendada em todos os pacientes poliúricos pois sua perda está diretamente relacionada a excreção através da urina. De acordo com Chalhoub & Langston (2011), a eficácia da utilização destes compostos para a correção da anemia é mínima, visto que o desenvolvimento da anemia destes pacientes é de origem multifatorial. Isso é facilmente observado nos animais estudados, uma vez que não se podem observar resultados positivos em relação ao hematócrito dos pacientes analisados.

As características das hemácias de cães saudáveis e cães com azotemia renal foram estudadas por Buranakarl (2007). Neste trabalho, o autor afirmou que cães azotêmicos apresentaram redução no volume globular (VG) e no volume corpuscular médio (VCM), e aumento na concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), demonstrando que o estresse oxidativo ocasionado devido à azotemia renal interfere nas características das células vermelhas nesses animais. Os valores médios destes parâmetros encontravam-se dentro dos valores de referência nos animais estudados em todos os tempos, havendo poucos resultados alterados.

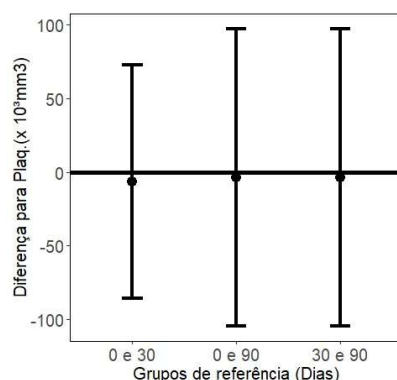
5.3.2- Plaquetas e leucócitos

Durante a execução deste estudo, apenas um animal apresentou trombocitopenia no tempo 1, sendo ele pertencente ao estágio 3 da DRC. Sua trombocitopenia foi justificada por hemoparasitose, na qual os ectoparasitas foram contraídos após a primeira avaliação (T0). Este paciente após finalizar o tratamento para hemoparasitose, normalizou a contagem de plaquetas, porém veio a óbito ao final do estudo por causa não definida. Estatisticamente foi possível afirmar a redução de plaquetas nos indivíduos, pois para essa variável o efeito significativo foi negativo ao longo do tempo avaliado (Tabela 7).

Tabela 7: Média, desvio padrão, limite inferior e superior de plaquetas dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.

Grupo	Média	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
Inclinação	-0,080	0,520	-1,247	1,086
0 e 30	-6,31	31,08	-85,60	72,99
0 e 90	-3,75	39,62	-104,83	97,33
30 e 90	-3,63	39,62	-104,71	97,46

Figura 6: Gráfico da diferença de plaquetas nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias após a administração de RenAdvanced Dogs®.



A hemorragia presente em alguns pacientes renais pode ser resultante de trombastenia e de anormalidades da interação entre as plaquetas e a parede vascular. As plaquetas atuam na defesa frente à perturbação da parede vascular e, por intermédio de suas propriedades de aderência ao subendotélio, secreção e recrutamento de plaquetas adicionais para a área, agregação e aglutinação, facilitam a formação local de trombina e fibrina em um microambiente que assegura a rápida formação do trombo. Além disso, exercem função importante na inflamação, devido à liberação de mediadores solúveis que modulam a atividade de células sanguíneas e do endotélio vascular (Feldman et al., 2000). Dados clínicos e experimentais sugerem a possibilidade que a tendência hemorrágica da uremia está associada com o excesso de formação de óxido nítrico, uma molécula vasoativa potente. Pacientes com DRC possuem uma agregação plaquetária precária associada a essa síntese de óxido nítrico acima do normal (Remuzzi et al, 2004). Os mecanismos propostos para a disfunção plaquetária em cães são a diminuição do tromboxano A2, concentração intracelular anormal de monofosfato cíclico de adenosina e mobilização anormal de cálcio intracelular. Estas alterações impedem a adesão subendotelial e agregação plaquetária, aumentando a tendência a sangramentos (Polzin et al., 2005).

Em relação à avaliação dos leucócitos, apenas um animal pertencente ao estágio 2 na classificação IRIS apresentou discreta leucocitose na última coleta (T2). Não se chegou à conclusão sobre a elevação da contagem de leucócitos e repetidos os exames 10 dias após o fim do estudo, o leucograma já se apresentava novamente em normalidade sem ter sido necessária antibioticoterapia.

Estatisticamente observou-se o aumento dos leucócitos nos indivíduos, pois para essa variável o efeito significativo foi negativo ao longo do tempo avaliado (Tabela 8). A justificativa para tal aumento pode advir da leucocitose observada em um indivíduo do grupo analisado.

Tabela 8: Média, desvio padrão, limite inferior e superior de leucócitos dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados

Grupo	Média	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
Inclinação	8,853	13,933	-23,146	40,853
0 e 30	834	942	-1569	3237
0 e 90	1194	1201	-1869	4257
30 e 90	-361	1201	-3424	2702

Figura 7: Gráfico da diferença de leucócitos em 90 dias de cada indivíduo, considerando o tempo como variável contínua

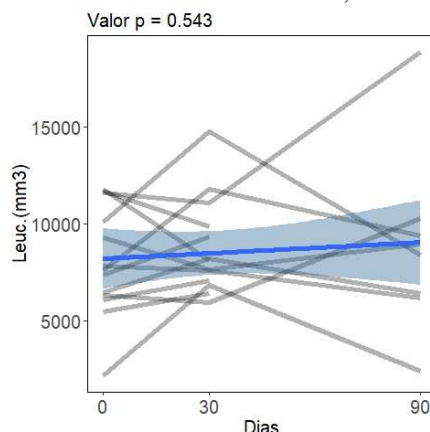
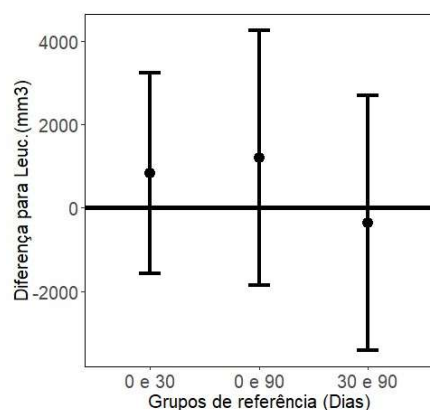


Figura 8: Gráfico da diferença de leucócitos nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias após a administração de RenAdvanced Dogs®.



Houve diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) ao longo do tempo no estudo do número de leucócitos, entretanto, apenas um animal do grupo apresentou alteração do número de leucócitos. A quimiotaxia leucocitária se encontra prejudicada durante a uremia, porém a atividade granulocitária se mostra normal (Abruptyn et al, 1977), e estudos recentes sugerem que a uremia está associada a um aumento na ativação de granulócitos (Remuzzi et al, 2004). Não se observou efeito positivo sobre o leucograma após a administração de prebióticos, probióticos, vitaminas e antioxidantes.

5.4 – Avaliação bioquímica

5.4.1- Ureia e creatinina

No momento da admissão (T0), todos os animais apresentavam ureia sérica acima dos valores de referência (15–56 mg/dL; IRIS, 2015). Aos 90 dias, 55,5% não apresentaram redução da ureia,

embora 66,6% tenham demonstrado queda entre T1 e T2. Entre T0 e T1, 84,6% dos animais tiveram aumento da ureia, dos quais 57,1% mostraram redução posterior. Um único animal apresentou duplicação dos níveis de ureia entre os tempos e veio a óbito dois dias após o término do estudo. Este paciente foi diagnosticado com uma má formação renal classificada como nefropatia juvenil, termo utilizado para descrever uma doença renal não inflamatória, degenerativa ou do desenvolvimento, em cães com idade inferior a cinco anos (Maxie & Newman, 2007).

Tabela 9: Valores máximos e mínimos obtidos através do exame de bioquímica sanguínea em cães com DRC ingerindo RenAdvanced Dogs®.

Ureia	Tempo Inicial	30 dias	90 dias
Máximo	243,91	312,13	508
Mínimo	59,19	68,39	51,94
Média	137,2162	155,1515	171,71
Desvio Padrão	70,80853	94,71353	169,051

T 0 = Antes de iniciar o estudo; T 1 = 30 dias após início do estudo; T 2 = 90 dias após início do estudo

Dos indivíduos pertencentes ao estágio 3 da DRC, 80% apresentaram redução da ureia em 90 dias, porém em quantidade discreta não significativa.

As toxinas urêmicas estão envolvidas na manifestação clínica da DRC, e não há um composto isolado responsável pelo início dos sinais clínicos (Polzin, 2011). O uso de probióticos tem sido apontado como tática terapêutica na disbiose intestinal dos pacientes com DRC. Grande parte dos solutos de retenção urêmica são gerados no intestino, onde a disbiose local contribui para acúmulo de toxinas, oriundas da fermentação de compostos nitrogenados, desempenhando papel na lesão vascular. Dessa forma, é sugerido que os prebióticos e probióticos possuem ação terapêutica pois intervêm positivamente na modulação da microbiota intestinal, reduzindo a uremia em pacientes com DRC (Guldris et al, 2016; Nogueira & Gonçalves, 2011).

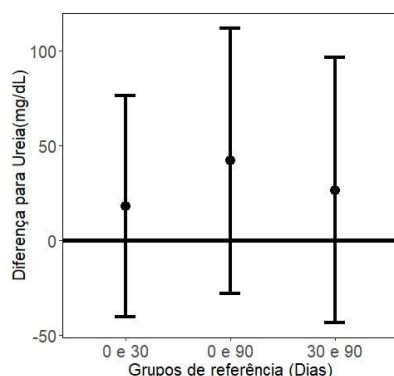
De acordo com Alatraste (2014), em um estudo com 30 pacientes humanos em hemodiálise, 8 pacientes foram suplementados com doses de lactobacillus, e as concentrações de dimetilamina e nitrodimetilamina, toxinas urêmicas produzidas no intestino delgado, foram diminuídas em 42% e 31% respectivamente

Não foi observada redução de ureia sérica no estudo, e toxinas urêmicas do trato gastroentérico não foram avaliadas, porém a melhora observada na disposição, apetite e consecutivos ganhos de peso podem advir da redução da uremia no trato gastroentérico.

Tabela 10: Média, desvio padrão, limite inferior e superior de ureia sérica dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados

Grupo	Média	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
Inclinação	0,563	0,366	-0,236	1,362
0 e 30	17,94	23,00	-40,45	76,33
0 e 90	41,87	27,64	-28,31	112,04
30 e 90	26,44	27,64	-43,73	96,62

Figura 9: Gráfico da diferença de ureia sérica nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.



A creatinina sérica apresentou-se acima dos valores de referência (0,5 e 1,4 mg/dL; IRIS, 2015) em 85,61% dos animais em T0. Os demais cães que apresentaram normalidade no mesmo período foram considerados DRC por outras características presentes, como alterações a imagem renal no exame de ultrassonografia. Durante o período de observação a média da concentração de creatinina sérica apresentou pouca variação, de 3,30 mg/dL; 3,22 mg/dL e 3,70 mg/dL respectivamente nos tempos T0, T1 e T2. A creatinina é considerada o principal marcador de função renal. É altamente específica, pois sua excreção não renal é, na maioria das vezes, insignificante (Elliott, 2006). De modo geral, as concentrações séricas de creatinina refletem melhor a função renal do que a ureia, pois a concentração dessa última é afetada por uma grande quantidade de fatores não renais como inanição, febre e outros.

Estatisticamente não foi possível observar a redução da creatinina sérica nos indivíduos, pois para essa variável não houve efeito significativo ao longo do tempo avaliado (Tabela 11).

Tabela 11: Média, desvio padrão, limite inferior e superior de creatinina sérica dos animais comparados nos três períodos de tempo analisado.

Grupo	Média	Erro Padrão	Limite inferior	Limite superior
Inclinação	0,006	0,006	-0,006	0,018
0 e 30	-0,07	0,34	-0,93	0,78
0 e 90	0,69	0,40	-0,34	1,71
30 e 90	0,70	0,40	-0,33	1,73

Figura 10: Gráfico da diferença de creatinina sérica em 90 dias de cada indivíduo, considerando o tempo como variável contínua.

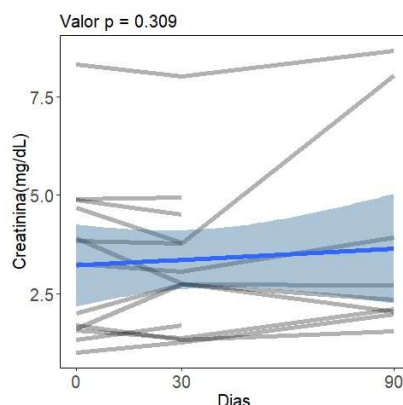
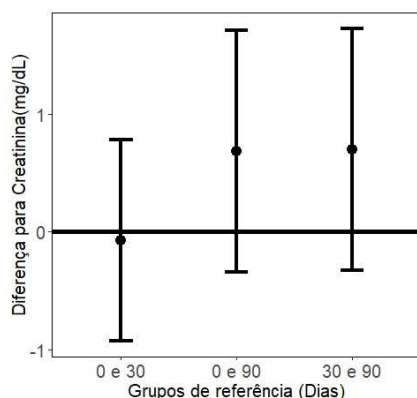


Figura 11: Gráfico da diferença de creatinina sérica nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias



Dos 11 animais que apresentaram aumento de ureia sérica entre T0 e T1, seis apresentaram redução da creatinina sérica. Seis indivíduos apresentaram redução de ureia sérica entre T1 e T2 e destes, quatro apresentaram redução da creatinina sérica.

Zatelli et al, (2012) afirmaram que o efeito benéfico de suplementos alimentares sobre a função renal é evidente, baseando-se nas concentrações séricas de creatinina que se mantém estáveis por um longo período de tempo. As concentrações séricas de creatinina apresentaram discreta alteração durante o período avaliado. Apenas um cão apresentou, em T2, aumento considerável de creatinina, sinalizando uma possível descompensação. Este animal veio a óbito cerca de 20 dias após o fim do estudo e a causa da descompensação não foi esclarecida, visto que causas endócrinas, infecciosas e neoplásicas foram descartadas.

As médias da razão ureia/creatinina séricas variaram de 41,5; 48,0 e 46,3 entre os tempos. Esta avaliação, utilizada na medicina humana, pode ser útil quando se avaliam pacientes com reduções na TFG. Em condições normais a razão ureia/creatinina deve ser menor que 30, diferente dos valores observados neste estudo. Em pacientes humanos alguns fatores que podem causar aumento na relação ureia/creatinina em doentes renais crônicos incluem: desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, febre prolongada e uso inadequado de diuréticos intravenosos (Bastos, 2007), na medicina veterinária esta relação não é muito utilizada e sua aplicação clínica ainda não foi descrita.

5.4.2 – Fósforo sérico e Calcio iônico

Oito animais apresentavam os valores séricos de fósforo acima dos valores de normalidade no tempo inicial, e desses, seis apresentaram diminuição significativa em T1. Quatro desses seis animais continuaram a apresentar redução de fósforo sérico em T2. Foi observado aumento em 5 animais em T1, porém em um destes, o fósforo sérico apresentou redução atingindo a normalidade em T2. Segundo estudo realizado por Nassar (2000), a presença de hiperfosfatemia foi constatada em 87% dos casos de animais DRC observados, alta prevalência esta que pode ser observada neste estudo. A variação de normalidade de valores para o fósforo sérico considerada foi de 2,5 a 5,5 mg/dL (Grauer, 2010).

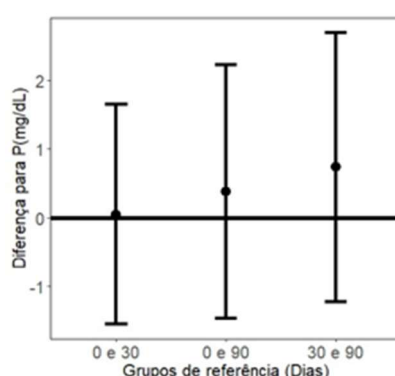
Aos 90 dias de avaliação, observou-se aumento de fósforo sérico em 55,55% dos animais. Nenhum constituinte da fórmula apresenta efeito sobre o fósforo sérico comprovado em literatura, justificando a não modificação deste analito durante o período observado. O aumento sérico de fósforo é frequente em pacientes com DRC, sendo ocasionada pela redução da excreção de fosfato pelos rins e também como consequência da redução na síntese do calcitriol (Grauer, 2010). Acredita-se que a retenção de fósforo na circulação seja um dos principais fatores para a progressão da DRC, associada diretamente à mortalidade dos pacientes humanos nos estágios finais da doença (Kidder, 2009).

Estatisticamente não foi possível observar o aumento ou redução do fósforo sérico nos indivíduos, pois, para esta variável não houve efeito significativo ao longo do tempo avaliado (Tabela 12).

Tabela 12: Média, desvio padrão, limite inferior e superior de fósforo sérica dos animais comparados nos três períodos de tempo analisado.

Grupo	Média	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
Inclinação	0,003	0,010	-0,019	0,026
0 e 30	0,04	0,63	-1,55	1,64
0 e 90	0,38	0,72	-1,47	2,22
30 e 90	0,73	0,77	-1,22	2,69

Figura 12: Gráfico da diferença de fósforo sérico nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias



A ocorrência de hipocalcemia é comum em cães com DRC e é detectada mais frequentemente quando se avalia a fração do cálcio biologicamente ativa, o cálcio ionizado, do que pela determinação somente do cálcio total sérico (Kogika, 2002).

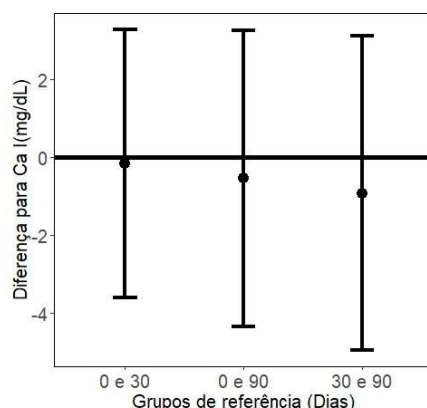
Os valores observados nos animais em T0 apresentaram grande discrepância, mas nenhum animal estava abaixo do parâmetro de normalidade (1,17mg/dL a 1,32mg/dL). Em T90, apenas um indivíduo apresentou elevação das concentrações de cálcio iônico durante descompensação e veio a óbito 2 dias após a última coleta de exames (T90).

Estatisticamente não foi possível observar o aumento ou redução do peso dos animais, pois para essa variável não houve efeito significativo ao longo do tempo avaliado (Tabela 13).

Tabela 13: Média, desvio padrão, limite inferior e superior de cálcio iônico dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados

Grupo	Média	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
Inclinação	-0,009	0,017	-0,047	0,030
0 e 30	-0,16	1,35	-3,61	3,28
0 e 90	-0,55	1,49	-4,36	3,26
30 e 90	-0,93	1,58	-4,97	3,11

Figura 13: Gráfico da diferença de cálcio iônico nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias.



5.5- Subestadiamento da ureia e creatinina

Como os valores de ureia e creatinina apresentavam-se discrepantes entres os indivíduos no mesmo período de tempo, o substesdiamento foi uma alternativa para observar os efeitos da ação de prebióticos, probióticos, vitaminas e antioxidantes em grupos mais específicos.

5.5.1- Subestadiamento da ureia

Os animais foram subdivididos em 2 grupos de acordo com as concentrações de ureia séria. Os grupos foram separados em: animais com ureia sérica até 200mg/dL e animais com ureia sérica acima de 200mg/dL.

Do grupo com ureia sérica até 200mg/dL, em T1 (30 dias) 55,5% dos animais apresentou redução discreta do hematócrito; 77,77% apresentaram aumento de apetite, disposição e manutenção de escore corporal. Outros 22,2% apresentaram aumento de escore, não havendo redução em nenhum indivíduo. Cerca de 88,8% dos animais apresentaram ganho de peso e 55,5% apresentaram redução de creatinina. Em T2 (90dias), observou-se aumento de hematócrito em 42,85% dos indivíduos, porém em apenas 33,3% destes, o aumento significativo. Todos os animais deste grupo apresentaram melhora da disposição e do apetite. Cerca de 85,7% dos indivíduos apresentaram ganho de peso. Não houve queda de peso e os demais mantiveram o mesmo peso inicial. O aumento de creatinina sérica foi observado em 71%, porém de forma discreta.

No grupo com ureia sérica acima de 200mg/dL, em T1 (30 dias) observou-se queda do hematócrito em 75% dos animais observados. Cerca de 50% dos animais apresentou ganho de peso e 25% mantiveram o mesmo peso de T0. Observou-se melhora do apetite em 50%dos animais. Contrastando com o grupo anterior, 75% dos animais não apresentaram melhora da disposição e destes, 66,6% também não apresentaram aumento do apetite. Em relação a creatinina, 50% dos animais apresentaram redução.

Em T2, 50% dos animais apresentaram melhora da disposição, apetite e ganho de peso. Não foi observada modificação no escore corporal de nenhum animal avaliado. A creatinina sérica continuou se elevando em 66,66% dos animais e o hematócrito apresentou discreta elevação em 33,33% dos animais.

5.5.2- Subestadiamento da creatinina

Os animais foram subdivididos em 2 grupos de acordo com as concentrações de creatinina séria. Os grupos foram separados em: animais com creatinina sérica até 2 mg/dL e animais com creatinina sérica acima de 2 mg/dL.

No tempo T1 (30 dias) os animais com creatina sérica abaixo de 2 mg/dL, cerca de 75% apresentaram melhora de disposição e apetite. Foi observado ganho de peso em 100% dos animais, porém não houve aumento de escore corporal, apenas manutenção do escore observado antes do início do estudo. O aumento de hematócrito foi observado em 50% dos animais e a redução de ureia em apenas 25%. No tempo T2 (90 dias), foi observada melhora do apetite e disposição em 100% dos animais. Já o ganho de peso, aumento de escore, aumento de hematócrito e redução de ureia foi observado em 66,66% dos animais.

No tempo T1 (30 dias) os cães com creatina acima de 2 mg/dL, 55,55% apresentaram melhora da disposição e 66,66% apresentaram melhora de apetite e ganho de peso. Apenas 1 animal, apresentou melhora de apetite e ganhou peso sem alterar a disposição. Cerca de 77,7% apresentou queda no hematócrito. Um animal apresentou queda do escore corporal enquanto 66,66% mantiveram o escore inicial. Apenas um indivíduo apresentou redução da ureia sérica. Em T2, foi observada melhora da disposição em 66,66% dos animais, porém dessa vez foi acompanhada pela melhora do apetite em também 66,66% do grupo. O ganho de peso foi observado em 88% dos animais e o aumento de escore corporal foi observado em 60% dos animais. Em relação ao hematócrito, apenas 20% apresentou aumento e 40% dos animais avaliados apresentou redução da ureia sérica.

5.5- Avaliações urinárias

A densidade urinária é uma avaliação prática e sensível para analisar a função renal, atuando como indicador precoce de danos renais, pois suas alterações podem ocorrer antes das observadas na bioquímica sérica (Brown, 2003).

A isostenúria, urina com densidade semelhante ao ultrafiltrado (1,008 a 1,012) foi observada em 61,53% em T0 e T1 e 62,5% em T2, não havendo muita variação entre os tempos. Estatisticamente não foi possível observar aumento ou redução da densidade urinária dos indivíduos, pois para essa variável não houve efeito significativo ao longo do tempo avaliado (Tabela 14).

Tabela 14: Média, desvio padrão, limite inferior e superior de densidade urinária dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados

Grupo	Média	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
Inclinação	-0,014	0,021	-0,061	0,034
0 e 30	1,54	1,46	-2,18	5,26
0 e 90	-1,63	1,86	-6,37	3,12
30 e 90	-3,63	1,86	-8,37	1,12

O pH urinário considerado normal para cães varia na faixa de normalidade entre 5,5 a 7,5. No presente estudo todos os animais apresentaram o pH dentro desta faixa, não havendo nenhuma diferença estatisticamente significativa ($P>0,05$).

Proteínas presentes na urina são tóxicas para os túbulos e podem provocar inflamação tubulointersticial, fibrose e morte celular (Gregory, 2005; Shimizu, 2005; Scott, 2008). A proteinúria

pode advir como consequência de lesões glomerulares e/ou tubulares (Gregory, 2005) e tem sido considerada a principal causa da progressão da DRC. Pequena quantidade de proteínas na urina pode ser considerada normal e advém de proteínas plasmáticas com baixo peso molecular que atravessam o glomérulo, provenientes dos túbulos ou do trato geniturinário ou então devido à piúria consequente de infecção do trato urinário. Desta forma, é importante ressaltar que os resultados precisam sempre ser interpretados em conjunto com a análise do sedimento urinário (Grauer, 2010). A proteinúria de relevância é a albuminúria significativa e persistente. Considera-se que a melhor forma de quantificar albuminúria é através da medida da relação proteína creatinina urinárias (Lees et al., 2005).

Cerca de 46,15%, 38,46% e 37,5% respectivamente nos tempos T0, T1 e T2 apresentaram cruzes de proteína na urinalise. Estatisticamente foi possível confirmar redução da proteína urinária dos cães, pois essa variável apresentou efeito significativo ao longo do tempo avaliado (Tabela 15).

Tabela 15: Média, desvio padrão, limite inferior e superior de proteína urinária dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.

Grupo	Média	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
Inclinação	-0,157	0,207	-0,627	0,314
0 e 30	-0,50	14,47	-37,64	36,64
0 e 90	-14,42	18,95	-63,05	34,21
30 e 90	-20,88	17,73	-66,37	24,61

Figura 14: Gráfico da diferença de proteína urinária em 90 dias de cada indivíduo, considerando o tempo como variável contínua após a administração de RenAdvanced Dogs®.

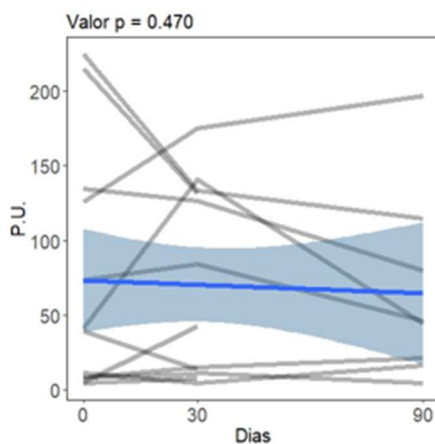
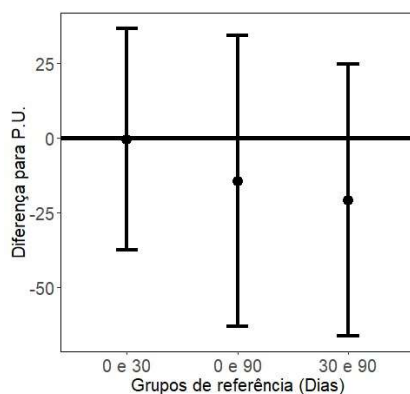


Figura 15: Gráfico da diferença de proteína urinária nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias após o início da administração de RenAdvanced Dogs®.



A relação proteína creatinina urinária (RPCU) é obtida dividindo-se o valor da concentração de proteína pela de creatinina numa amostra de urina. O objetivo é obter, aproximadamente, a magnitude de eliminação de proteína pela urina, detectando assim o grau de lesão renal, a resposta ao tratamento ou a progressão da doença (Gregory, 2003). Este exame apresenta uma forte relação estatística com a determinação da proteinúria de 24 horas. Considera-se como valores de referência para a RPCU até 0,2 como normais, 0,2 a 0,5, *borderline*/corte e acima de 0,5, proteinúrico (Grauer, 2011).

Dos cães avaliados, 53,8% apresentaram relação maior que 0,5 em T0 e foram considerados proteinúricos. Em T1, 61,5% foram considerados proteinúricos se comparados a T0, porém em T2, apenas 37,5% estavam acima do limite de referência. Cerca de 50% dos cães proteinúricos em T0, apresentaram redução de 50% dos valores de proteunúria durante o período avaliado. A redução de proteína urinária é fator positivo no tratamento conservador da DRC, pois quando presentes na urina ocasionam lesão, inflamação, fibrose e morte de células tubulares e glomerulares. Estatisticamente não foi possível confirmar o aumento ou redução da RPCU dos indivíduos, pois para essa variável não houve efeito significativo ao longo do tempo avaliado (Tabela 16).

Tabela 16: Média, desvio padrão, limite inferior e superior da relação proteína creatinina urinária dos animais comparados nos três períodos de tempo analisados.

Grupo	Média	Desvio Padrão	Limite inferior	Limite superior
Inclinação	-0,005	0,004	-0,013	0,003
0 e 30	-0,10	0,26	-0,77	0,56
0 e 90	-0,53	0,34	-1,40	0,33
30 e 90	-0,41	0,32	-1,22	0,41

Figura 16: Gráfico da diferença da relação proteína creatinina urinária em 90 dias de cada indivíduo, considerando o tempo como variável contínua

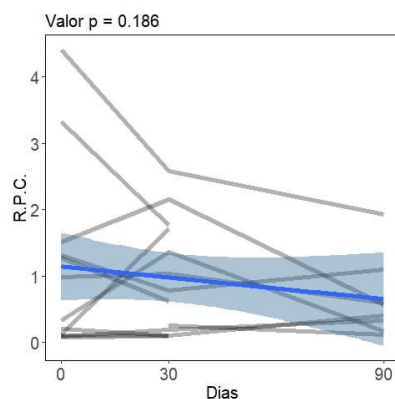
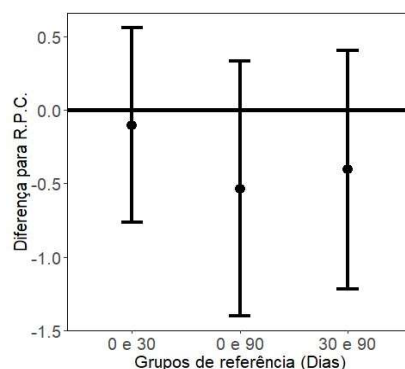


Figura 17: Gráfico da diferença de RPCU nos períodos de 0 a 30 dias, 30 a 90 dias e 0 a 90 dias



Os resultados da RPCU relacionados aos diferentes tempos são sugestivos de redução da albumina urinária. Todos os cães deste estudo tiveram como característica comum possuírem hipertensão glomerular. As consequências da hipertensão glomerular são consideradas fatores causadores de progressão da DRC. Medidas para controle de perda de proteína na urina se relacionam a diminuição da pressão sistêmica, em pacientes hipertensos; controle da hipertensão glomerular e correção de processos inflamatórios causadores de solução de continuidade na parede dos capilares glomerulares (glomerulonefrite). No presente estudo, acredita-se que os efeitos dos antioxidantes, bem como dos flavonóis, estimuladores de produção de óxido nítrico, auxiliaram no controle da pressão arterial, conforme também descrito por Elliot e Levebvre, (2009). Controlar a proteinúria, portanto, é objetivo do tratamento conservador do paciente renal. A redução da proteinúria observada no estudo justifica a utilização de RenAdvanced Dogs®, pois ao se controlar a proteinúria, controla-se um dos importantes fatores de progressão da DRC.

A proteinúria é também fator de risco para o estresse oxidativo renal. Frente à ação potencial lesiva destas substâncias reativas, torna-se essencial o controle de sua produção e consumo, o que é possível graças à ação dos antioxidantes que, removendo as substâncias reativas, as mantêm em concentrações baixas (Shimizu, 2005).

5.7 - Avaliação da correlação entre os exames realizados e achados clínicos.

Nos indivíduos em que não se observou redução da ureia sérica, foi observado em 60% dos animais ganho de peso e nestes, 80% apresentaram consecutivamente melhora da disposição e apetite. A piora clínica foi relatada em apenas um dos indivíduos que apresentou elevação da concentração sérica de ureia, porém este mesmo indivíduo apresentou piora de todos os outros parâmetros sendo o único animal a vir a óbito durante a execução do estudo. Todos os cães que não apresentaram redução de ureia, também não reduziram a creatinina sérica.

Por muito tempo foi atribuído à ureia a responsabilidade principal da ocorrência da síndrome urêmica. Sabe-se atualmente que seu excesso na corrente sanguínea pode causar alguns sinais clínicos de mal-estar e distúrbios gastrintestinais. Fósforo e PTH têm sido considerados importantes compostos que contribuem para a morbidade e mortalidade dos pacientes por poderem causar desmineralização óssea, calcificação de tecidos moles, sinais de depressão e contribuírem para anemia (Ross, 2006; Burke, 2008).

Cerca de 62,5% dos animais não apresentaram melhora no hematócrito. O bem-estar dos animais doentes renais é beneficiado pela resolução da anemia, uma vez que esta contribui para algumas das manifestações clínicas da DRC (Cowgill, et al., 1998). Porém, destes animais, 100% apresentaram ganho de peso, melhora do apetite e disposição. Dos animais que não apresentaram melhora de hematócrito, 60% não apresentaram redução de ureia e 80% não reduziram a creatinina sérica. Cães doentes renais crônicos, que se encontram em quadro de azotemia importante (valores de ureia sérica acima de 150mg/dL), normalmente apresentam-se letárgicos e com apetite reduzido, tendo como consequência a perda de peso, prejudicando o metabolismo e criando um ciclo vicioso negativo, incrementando esta condição desfavorável ao animal. Um percentual importante de animais deste estudo, mesmo que não tivesse ocorrido diminuição das concentrações séricas de ureia, apresentaram melhora clínica, e ganho de peso. Entende-se, por este motivo, que outros fatores tenham sido responsáveis por esta mudança, criando a hipótese de que, mesmo azotêmicos, cães podem ser estimulados a terem uma melhora clínica, ao aumento do apetite, ao ganho de peso e, melhorar assim, seu metabolismo. Os animais respondem mal a incômodos físicos e, muitas vezes, este é o motivo para desencadear este ciclo de apatia, inapetência e consequente, perda de peso. Uma hipótese para esta melhora advém da ação antiinflamatória causada pelos antioxidantes. O estado inflamatório crônico, comum ao DRC, é causa de incômodo físico constante. Outra possibilidade de melhora pode

ser atribuída à ação dos bioflavonoides, incrementando o crescimento de células do endotélio intestinal, melhorando a absorção dos alimentos. Como não foi realizada avaliação histológica devido as impossibilidades naturais relacionadas à condição deste estudo, estas hipóteses não puderam ser confirmadas.

Em 90 dias, 62,5% dos animais observados apresentaram melhora do escore corporal e estes indivíduos apresentaram também melhora da disposição, apetite e ganho de peso. Apenas as correlações consideradas moderadas (entre 0,4 e 0,69) fortes (entre 0,70 e 0,89) e muito fortes (acima de 0,9) foram reportadas (Tabela 17).

Tabela 17: Correlações entre variáveis e seus respectivos valores de correlação

Variável 1	Variável 2	Valor da Correlação	Valor p	Número de pares avaliados
RPCU	P.U.	0,85	0,000	33
C.U.	G.G.T.	0,80	0,000	31
Ureia	Ht	-0,78	0,000	34
Ureia	Creatinina	0,75	0,000	35
P.U.	Prot.	0,70	0,000	33
C.U.	PlaQ.K	-0,70	0,000	33
Creatinina	Ht	-0,69	0,000	34
D.U.	C.U.	0,67	0,000	33
Creatinina	D.U.	-0,66	0,000	34
G.G.T	PlaQ.K	-0,64	0,000	31
Ureia	C.U.	-0,63	0,000	33
Ureia	P	0,63	0,000	34
D.U.	G.G.T	0,62	0,000	31
Creatinina	P	0,62	0,000	34
D.U.	Ht	0,62	0,000	34
Ureia	D.U.	-0,61	0,000	34
G.G.T.	Ht	0,60	0,000	31
RPCU	Prot.	0,59	0,000	33
Creatinina	G.G.T.	-0,59	0,000	31
Ureia	G.G.T.	-0,55	0,002	31
C.U.	Ht	0,54	0,001	33
P.U.	G.G.T.	0,54	0,002	31
P.U.	PlaQ.K	-0,53	0,002	33
Creatinina	Peso	0,53	0,001	34
Albumina	Peso	-0,51	0,003	33
P	Ht	-0,50	0,003	33
Ureia	PlaQ.K	0,50	0,003	34
P	C.U.	-0,50	0,004	32
P	D.U.	-0,49	0,004	33
Albumina	G.G.T	0,47	0,008	30
Albumina	Ht	0,46	0,007	33
Creatinina	Albumina	-0,46	0,008	33
P.U.	Ht	0,45	0,008	33
Creatinina	C.U.	-0,45	0,009	33
D.U.	PlaQ.K	-0,42	0,013	34

RPCU = razão proteína creatinina urinárias; P.U. = proteína urinária; Creat = creatinina sérica; D.U = densidade urinária; Albumina = albumina sérica; Ht = hematócrito; CreatUrin = creatinina urinária; Leuco = leucócitos totais; Prot = proteínas séricas; P = fósforo; GGTU = γ -glutamyltransferase urinaria

A correlação entre as duas primeiras variáveis, RPCU e proteína urinária apresenta-se forte e isso é esperado, pois quando a RPCU está aumentada a proteína urinária também, o mesmo ocorrendo, na maioria das vezes, com a correlação entre ureia e creatinina séricas.

A GGT urinária e a creatinina urinária apresentaram também alta correlação. A creatinina urinária é excretada na urina numa taxa praticamente constante (Chew & DiBartola, 1989). Adams et al. (1985) e Brost, et al. (1986) afirmaram que a razão entre GGT/creatinina urinária permanece relativamente constante, embora a atividade da GGT na urina possa aumentar ou diminuir, dependendo da taxa de fluxo urinário. Segundo Gosset et al. (1987) a razão GGT/creatinina urinária tem um grande valor clínico, pois, é um teste rápido, fácil e barato de detectar lesão tubular renal.

A correlação proteína urinária e proteína sérica também apresentou alta correlação. A albumina é perdida na urina em quantidade substancial quando existe lesão renal e a perda contínua resulta em diminuição da concentração sérica. Segundo Grauer (2005), um fator que pode gerar a hipoalbuminemia em animais com DRC é a proteinúria, que culmina com perda desta proteína pelos glomérulos, fator este que também foi observado nos pacientes com DRC, justificando assim a alta correlação entre as duas variáveis.

A correlação forte negativa entre ureia, creatinina e hematócrito é justificável. Segundo Polzin (2011), a gravidade da anemia na DRC é proporcional à diminuição da função renal.

6- CONCLUSÃO

Pelo presente estudo foi possível concluir que:

O aumento da disposição, ganho de apetite e ganho de peso foram as características que mais apresentaram resultados positivos. O escore corporal manteve-se estável na maioria dos indivíduos e em todos que apresentaram aumento, este foi acompanhada por melhora a disposição, apetite e ganho de peso.

Hematócrito, ureia sérica e creatinina dos animais não apresentaram melhora clínica durante o período avaliado após o início da administração de RenAdvanced Dogs®.

Não se pode atribuir à melhora de disposição, apetite e ganho de peso a redução da ureia sérica.

A relação proteína: creatinina urinária apresentou grande redução nos indivíduos a longo prazo, estando ao final a avaliação reduzida se comparada ao início do estudo.

No subestadiamento pela ureia, os animais com ureia inferior a 200mg/dL apresentaram resultados mais positivos se comparados aos animais com ureia superior 200mg/dL.

No subestadiamento pela creatinina, os animais com creatinina sérica inferior a 2,0mg/dL apresentaram resultados mais positivos que os demais com creatinina sérica superior a 2,0mg/dL. Dessa forma, cães no estágio IRIS 1 e 2 da DRC apresentam melhores resultados se comparados a indivíduos IRIS 3 e 4 após início do uso de RenAdvanced Dogs®.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRUPTYN, E., SOLOMONS N.W., CLAIR L.S.T., et al; Granulocyte function in patients with chronic renal failure: surface adherence, phagocytosis and bactericidal activity in vitro. *J Infect Dis* 135: 1-8, 1977
- ACIERNO, M.J.; LABATO, A. 2005. Hypertension in renal disease: diagnosis and treatment. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 20:23-30
- ADAMS, R.; MCCLURE, J.J.; GOSSET, K.A. et al. Evaluation of technique for measurement of yglutamyltranspeptidase in equine urine. *American Journal of Veterinary Research*, v. 46, n. 1, p. 147150,1985.
- AJILA, C. M.; LEELAVATHI, K.; RAO, U. J. S. P. Improvement of dietary fiber content and antioxidant properties in soft dough biscuits with the incorporation of mango peel powder. *J Cereal Sci.*, v. 48, p. 319-326, 2008. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcs.2007.10.001>
- ALATRISTE, Paola Vanessa Miranda, et al. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Revista Nutrición Hospitalaria*, vol 29, pág. 582-590, 2014.
- ALLEN, T. A., POLZIN, D. J., ADAMS, L. G. Renal Disease. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P. *Small Animal Clinical Nutrition*. 4th ed. Missouri: Mark Morris Institute, 2000. p.563604.
- ANGELO, P. M.; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos – uma breve revisão. *Revista Instituto Adolfo Lutz*, São Paulo, v. 66, p. 232-240, 2007.
- BARTGES, J. W; POLZIN, D. J. Upper urinary tract disorders. *Nephrology and Urology of Small Animals*. Ed: Willy Blackwell, 1 ed, section5, p.431-616, 2011.
- BARTGES, J. W. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Pract Small Anim*, n. 42, p. 669-692, 2012
- BARSANTI, J. A.; F FINCO, D. R. Protein Concentration in Urine of Normal Dogs. *Am. J. Vet. Res*, v. 40, n. 11, p. 1583 – 1588, 1979.
- BASTOS, M.G., Bastos RMR, Paula RB. Avaliação da função renal. In: Barros E, Gonçalves LF. *Nefrologia no consultório*. Artmed: Porto Alegre; 2007. p. 49-67.
- BIRCHARD, S. J; SHERDING, R.G. *Manual Saunders Clínica de Pequenos Animais*. 3a ed. São Paulo: Ed. Roca, 2008 (p 888 – 894).
- BRENNER, B.M.; MEYER, T.W.; HOSTETTER, T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med*. v.307, n.11, p.652-659, 1982.
- BROBST, D.F.; CARROL, R.J.; BAYLY, W.M. Urinary enzyme concentrations in healthy horses. *Cornell Veterinary*, v. 76, p. 299-305, 1986.
- BROWN, S. A.; CROWELL, W. A.; BROWN, C. A.; BARSANTI, J. A.; FINCO, D. R. Pathophysiology and management of progressive renal disease. *The Veterinary Journal*, London, v. 154, p. 93-109, 1997.

BROWN, S. A.; FINCO, D. R.; BARTGES, J. W.; BROWN, C. A.; BARSANTI, J. A. Interventional nutrition for renal disease. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 13, n. 4, p. 217-223, 1998

BROWN, S. A. Effects of Dietary Lipids on Renal Function in Dogs and Cats. *Supplement to Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 21, N.11, p.11-14, 1999.

BROWN, S.A., BROWN, C.A., CROWELL, W.A et al. Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, v.135, p.275-286, 2000.

BROWN, S et al. Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America -Small Animal Practice*, v.42, n.4, p.542-558, 2012.

BURANAKARL, C., ANKANAPORN, K., THAMMACHAROEN, S., TRISIRIROJ, M., MALEERATMONGKOL, T., THONGCHAI, P., PANASJAROEN, S. Relationships between degree of azotaemia and blood pressure, urinary protein:creatinine ratio and fractional excretion of electrolytes in dogs with renal azotaemia. *Vet Res Commun*. 2007; 31:245-257.

BRUM, A. M.; CINTRA, P. P.; MAMÃO, L. D. Perfil eritrocitário e leucocitário de cães com doença renal crônica em relação à severidade da azotemia. *Vet. Not.*, Uberlândia, v.18, n. 1, p. 64-73, 2012.

BURKE SK. Phosphate is a uremic toxin. *J Renal Nutrit*. 2008;18(1):27-32
CASE, L.P.; CAREY, D.P.; HIRAKAWA, D.A. *Nutrição canina e felina – Manual para profissionais (edição brasileira)*. Madrid: Harcourt Brece, 1998. 424p

CASTRO, M. C. N. Prolongando a vida do paciente com doença renal crônica. *Revista Clínica Veterinária*. São Paulo, ano 20 n.58, p. 50 – 56, set/out 2005.

CHALHOUB, S.; LANGSTON, C.; EATROFF, A. Anemia of renal disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 13, p. 629-640, 2011.

CHEW, D.J.; CAROTHERS, M. Hypercalcemia. *Vet. Clin. North Am*. n.19, p.265-287, 1989.

CHEW, D.J.; DIBARTOLA, S.P. Diagnosis and pathophysiology of renal disease p.1893- 1961. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E.C. (ed.) *Textbook of veterinary internal medicine*, 3 th. W. B. Saunders, Philadelphia.1989. v.2

CHEW, D.J. Fluid therapy during intrinsic renal failure p.210-227. In: DIBARTOLA, S.P. (ed.) *Fluid therapy in small animal practice*. 2 ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2000

CHEW, D. J.; DIBARTOLA, S. P; SCHENCK, P. A. *Urologia e nefrologia do cão e do gato*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 524p.

COOK, S.M.; LOTHROP, C.D. Serum erythropoietin concentration measured by radioummunoassay in normal, polycythemic and anaemic dogs and cats. *J. Vet. Int. Med*. n.8, p.18-25, 1994.

COWGILL, L. Pathophysiology and Management of Anemia in chronic progressive renal failure. *Sem. Vet. Med. Surg*. n.7, p.175-182, 1992.

COWGILL, L.; KALLET, A. Systemic hypertension, p.360-364. In: Kierk, R. *Current veterinary therapy IX* (ed.) Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1986.

DIBARTOLA, S. P. Abordagem clínica e avaliação laboratorial da doença renal. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária. 5. ed. São Paulo: Manole, p. 1686-1701, 2004.

DHONT, A.; VANHOLDER, R.; BIESEN, V.W.; Lamiere, N. The removal of uremic toxins. *Kidney Int.* S58:S47-S58. 2000.

Elliot D, Lefebvre H. Chronic renal disease: the importance of nutrition. In: Pibot P, Biouge V, Elliot D. Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition. Royal Canin, 2003. Cap 8, p.267-282.

ELLIOT, D.A. Nutritional management of chronic renal disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, Philadelphia, v. 36, p. 1377-1384, 2006.

ERLUND, I. 2004. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutr Res*, 24: 851-874.

FELDMAN, E.C. Disorders of the parathyroid glands. p.1437-1461. In: Ettinger, S. J.; Feldman E.C. Textbook of veterinary internal medicine. 4th. Philadelphia: W. B. Saunders. 1995.v.2.

FELDMAN, B. F.; ZINKL, J. G.; JAIN, C. N. Schalm's veterinary hematology. 5ª ed. Philadelphia: Lippincott William e Wilkins, 2000. 1344p

FINCO, D R. Applied physiology of the kidney p. 26-46. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. Canine and Feline Nephrology and Urology. 2th. Willians & Willkins:Philadelphia. 1995.
FISIOQUANTIC. Disponível em <http://fisioquantic.com.br/site/>. Acesso em: 20/12/2018.

FLICKINGER, E.A, WOLF, B.W., GARLEB, K.A., CHOW, J., LEYER, G.J., JOHNS, P.W., FAHEY, G.C.Jr. (2000). Glucose-based oligosaccharides exhibit different in vitro fermentation patterns and affect in vivo apparent nutrient digestibility and microbial populations in dogs. *Journal of Nutrition*, 130, 1267– 1273

GIBSON, G.R., ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition*. v.125, p.1401–1412, 1995.

GOSSET, K.A., TURNWALD, G.H., KEARNEY, M.T. et al. Evaluation of yglutamyl transpeptidase-to-creatinine ratio from spot samples of urine supernatant, as na indicator of urinary enzyme excretion in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, v. 48, n. 3, p.455-457, 1987.

GRANDJEAN, D. Tudo o que deve saber sobre estes nutrientes que alimentam, previnem e curam cães e gatos. Universidade de Medicina de Reprodução e de Desporto. Escola Nacional Veterinária de Alfort. Editora Aniwa AS, 2003. Paris. – Livro oferecido pela Royal Canin

GRAUER, G.F.et. al. Effects of enalapril versus placebo as a treatment for canine idiopathic glomerulonephritis. *J. Vet. Int. Med.* n.14, p.526-533, 2000.

GRAUER, G.F. Canine glomerulonephritis: new thoughts on proteinuria and treatment. *J Small Anim Pract.* 2005; 46:469-478.

GRAUER, G. F. Insuficiência renal aguda e doença renal crônica. In: NELSON, N.W.; COUTO, C.G. Medicina interna de pequenos animais. Rio de Janeiro: Elsevier, p.647-662, 2010.

GREGORY, F.G. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am.* n. 35, p.281-296, 2005.

GREGORY, G.F. Diagnosis, management of hypertension, proteinúria in dogs with chronic renal disease:

DMV Newsmagazine. Disponível na internet: < <http://veterinarynews.dvm360.com/dvm/Medicine/Diagnosis-management-of-Hypertensionproteinuria-i/ArticleStandard/Article/detail/591639?ContextoCategoryId=45705>> 12 dez. 2018.

GULDRIS, Secundino Cigarran; PARRA, Emilio González; AMENÓS, Aleix Cases. Microbiota Intestinal em la enfermedad renal crónica. Revista de la Sociedad Española de Nefrologia. Vol 37, pág 919, 2017

HOSKINS, J. D. Geriatria e Gerontologia do cão e do gato. 2a ed. São Paulo: Ed. Roca, 2008 (p 351 – 360).

INTERNATIONAL RENAL INTEREST SOCIETY - IRIS. Staging of CKD. 2015. Disponível em <http://www.iris-kidney.com/pdf/staging-of-ckd.pdf>. Acesso em 23/11/2018.

JACOB, F. Clinical evolution of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. n.220, p.1163-1170, 2002.

KANG, J.Y. The gastrointestinal tract in uremia. Dig Dis Sci 1993; 38 (2): 257-68

KAUR, N.; GUPTA, A. K. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. J. Biosci., Bangalore, v.27, p.703-714, 2002.

Kidder A, Chew D. Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD. What's out there? J Feline Med Surg. 2009; 11:913-924.

KING, L.G.et al. Anemia of chornic Renal Failure in dogs, J. Vet. Intern. Med. n.6, p.326- 332, 1992.

KIRSZTAJN, G. M.; Souza, E.; Romão J. E. et al. Doença Renal Crônica (Préterapia Renal Substitutiva): Diagnóstico. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, p. 1-22, 2011.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs: a clinical tool. Canine Practice, Santa Barbara, v. 22, n. 3, p. 10- 15, 1997.

LEES, G.E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, v.34, p.867-885, 2004

LOGUERCIO, C. et al. Enterococcus lactic acid bacteria strain SF 68 and lactulose in hepatic encephalopathy: a controled study. J Int Med Res, v.15, n.6, p.335-343, 1987.

MARTINS, C.; CUPPARI, L.; AVESANI, C.; et al. Terapia nutricional para pacientes na fase não dialítica da doença renal crônica. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, p. 1-10, 2011

MACDOUGALL, R.C. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. Kidney Int. n.59, p.S67-S72, 2001.

MAXIE, M. G., & Newman, S. J. (2007). The urinary system. In M. G. Maxie (Ed.), Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of domestic animals (5th ed., Vol. 2, pp. 425-442). London, United Kingdom: Academic Press

McGROTTY, Y. Diagnosis and management of chronic kidney disease in dogs and cats. In Practice, London, v. 30, p. 502-507, 2008.

NADIA, C.R. Avaliação in vitro de características probióticas do *Enterococcus faecium* CRL183 e do *Lactobacillus helveticus* ssp *jugurti* 416. 2008. 71 f. Dissertação (Mestrado em Alimentos e Nutrição) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2008.

NELSON R.W. & COUTO C.G. In: Fundamentos da medicina interna de pequenos animais. 5a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2015. P. 669 – 670

NICHOLS, R. Polyuria and Polydipsia. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. n.31:833. 2001.

NOGUEIRA, Janaína C. R.; GONÇALVES, Maria da C. R. Probióticos – Revisão de Literatura. Revista Brasileira de Ciências da Saúde, Vol. 15, no 4, pág. 487-492, 2011.

OSBORNE, C. A.; STEVENS, J.B.; LULICH, J.P. A clinician's analysis of urinalysis p.136- 205. In: OSBORNE, C. A.; FINCO, D.R. (ed.) Canine and Feline Nephrology and Urology. 2th. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1995.

PARKER, V. J.; FREEMAN, L. M. Association between body condition and survival in dogs with acquired chronic kidney disease. Journal of Veterinary Internal Medicine, Lawence, v. 25, p. 1306-1311, 2011.

POLZIN, D.; OSBORNE, C. Conservative medical management of chronic renal failure. In: OSBORNE, C.A.; FINCO, D.R. Canine and feline nephrology and urology. United States of America: Williams & Wilkins, 1995. p.505-507.

POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; BARTGES, J.W. Chronic renal failure p.1634-1662. In: ETTINGER, S. J.; FELMAN, E. C (ed.) Textbook of veterinary internal medicine. 5th. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. v.2.

POLZIN, D.J.; OSBORNE, C.A.; ROSS S. Chronic renal failure p.1756-1785 In: ETTINGER S.J.; FELDMAN E.C. (ed.) Textbook of veterinary internal medicine. 6th. Philadelphia: W. B. Saunders, 2005. v.2POLZIN, D.J. 11 Guidelines for conservatively treating chronic kidney disease. Veterinary Medicine, peer-reviewed p.788- 799, 2007.

POLZIN, D. J. Chronic Kidney Disease in Small Animals. Veterinary Clinical Small Animal, v.41, p.1530, 2011

QUEIROZ, L. L. Tratamento da doença renal crônica em pequenos animais. Seminário apresentado junto à Disciplina Seminários Aplicados do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da UFG. Goiania, 2013.

ROBERFROID, M.B. Functional food concept and its application to prebiotics. Dig. Liver Dis., Rome, v.34, suppl.2, p.S105-S110, 2002.

RODRIGUEZ, O. C. Estadiamento e tratamento da doença renal crônica In: Cortadelas, O. Manual de nefrologia e urologia clinica canina e felina. Medvep: São Paulo: cap.15, p. 161-177. 2012.

Ross S.J., Osborne C.A., Kirk C.A., Lowry S.R., Koehler L.A., Polzin D.J. Clinical Evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. J Am Vet Med Assoc. 2006;229(6):949-957.

ROUDEBUSH, P.; POLZIN, D. J.; ADAMS, L. G.; TOWELL, T. L.; FORRESTER, S.D; An evidence-based review of therapies for canine chronic kidney disease, Journal of Small Practice, 51, p.224 -252. 2010

RUGGENENTI, P., Perna, A. & REMUZZI, G. 2003. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney International*, 63, 2254-2261

SCHIEPPATI, A.; REMUZZI, G. The future of renoprotection: Frustration and promises. *Kidney International*, v. 64, p. 1947-1955, 2003.

SCHIFFRIN, E.L.; LIPMAN, M.L.; MANN, J.F.E. Chronic Kidney Disease. *Circ. Res.* n.116, p.85-97, 2007.

SCHUMANN, C. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. *Eur J Nutr*, v.41, n.1, p.17-25, 2002.

SCOTT, A.N.D Oxidative stress and chronic kidney disease. *Veterinary clinics of North American Small Animal Practice*, New York, v. 38, n.1, p. 157-166, 2008.

SENIOR, D. F. Management of chronic renal failure in the dog. The compendium collection. *Veterinary Learning System*, Treaton, NJ. 1994.

SHIMIZU, M.H.M.A. N- acetilcisteína atenua a progressão da doença renal crônica. Ribeirão Preto, 105f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade de São Paulo, USP, 2005

STAFFORD-SMITH, M. Preservation of Renal Function. In: NEWMAN, M. F.; FLEISHER, L. A.; FINK, M. P. *Perioperative Medicine – Managing for Outcome*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. cap. 17, p. 227-254.

STEPIEN, R. L. Hypertension in cats and dogs. In: ANNUAL WALTHAM DIETS, SYMPOSIUM, 26. *Small Animal Cardiology 2002*. Ohio, USA. Proceedings... Disponível em: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WALTHAMOSU2002&PID=2989>. Acesso em 28/11/2018

STILES, J.; POLAIN, D.J.; BISTNER, S.I. The prevalence of retinopathy in cats with systemic hypertension and chronic renal failure or hyperthyroidism. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* n.30, p.64-572, 1994.

STOCLET, J. C.; NDIAYE, T. C. M.; OAK, M-H.; BEDOUI, J. E.; CHATAIGNEAU, M.; SCHINIKERTH, V. B. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur J Pharmacol.*, v. 500, p. 299- 313, 2004. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.034>

SIMENHOFF, M.L.; DUNN, S.R., ZOLLNER, G.P., et al. Biomodulation of the toxic and nutritional effects of small bowel bacterial overgrowth in end-stage kidney disease using freeze-dried *Lactobacillus acidophilus*. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 92-6

SWANSON, K.S. , GRIESHOP, C.M., FLICKINGER, E.A.; BAUER, L.L.; CHOW, J.; WOLF, B.W.; GARLEB, K. A. & FAHEY, G. C. Jr (2002a) Fructooligosaccharides and *Lactobacillus acidophilus* modify gut microbial populations, total tract nutrient digestibilities, and fecal protein catabolite concentrations in healthy adult dogs. *J Nutr* 132: 3721–3731

TILLEY, L. Diagnosing and treating hypertension Proceedings... CVC. 2008. Disponível em: < <http://veterinarycalendar.dvm360.com/avhc/Medicine/Diagnosing-and-treatinghypertensionProceedings/ArticleStandard/Article/detail/588617> >. Acesso em: 28/11/2018

TRIPATHI, M.K. Effect of nutrition on production, composition, fatty acids and nutraceutical properties of milk. *Advances in Dairy Research*, v.2, p.1-11, 2014. DOI: 10.4172/2329-888X.1000115.

VANHOLDER, R.; SMET, R. Pathophysiologic effect of uremic retention solutes. J. Am. Soc. Nephrol. n.10, p.1815-1823, 1999.

VEADO, J. C. C.; RIBEIRO, V. M.; BANDEIRA, C. M. Associação de alfa - cetoanálogos e aminoácidos essenciais: modo de ação e sua contribuição na terapia das nefropatias. Nosso Clínico, n. 45, maio/junho, p. 38 -46, 2005.

VEADO, J. C. C. Doença Renal crônica. Informativo científico. FVR discuss. p.1- 19, 2011.

YOUNES, H. et al. Fermentable fibers or oligosaccharides reduce urinary nitrogen excretion by increasing urea disposal in the rat cecum. J Nutr, St-Genes Champanelle, v.125, n.4, p.1010–1016, 1995

ZATZ, R. Insuficiência renal crônica p.649-659. In: ZATZ, R. (ed.) Fisiopatologia renal. São Paulo: Atheneu, 2000.

6- Anexos

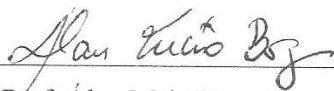
Anexo I – Carta de anuência do HV-UFMG



Belo Horizonte, 28 de setembro de 2017

A Direção do Hospital Veterinário está ciente da realização de projeto “*Ação de Pré-bióticos, Antioxidantes e Vitaminas em Cães Portadores de Doença Renal Crônica*”, de responsabilidade do Prof. Júlio César Cambraia Veado. O Hospital Veterinário viabilizará a utilização de instalações, desde que não haja prejuízo ao funcionamento da rotina hospitalar, bem como que o Coordenador obedeça o cronograma de execução previamente estabelecido em consonância com a exigência do CEUA, do registro prévio de 45 a 60 dias antes do início do experimento. O Hospital Veterinário também não se responsabiliza por qualquer eventualidade ocorrida com os animais, não arcará com custos de materiais de consumo e exames, equipamentos e alimentação, bem como não fornece recursos humanos para a realização do projeto de pesquisa. O Hospital Veterinário solicita que as publicações científicas resultantes do projeto de pesquisa devem obrigatoriamente conter a informação que o material biológico e o desenvolvimento da pesquisa ocorreram nas dependências do Hospital Veterinário.

	Data
Recebimento do Projeto na Direção do HV	27/09/2017
Ciência da Direção do Hospital Veterinário	28/09/2017
<i>Início do Experimento segundo cronograma apresentado</i>	<i>Segundo semestre 2017</i>


 Prof. Alan Maia Borges
 Diretor do Hospital Veterinário

Prof. Alan Maia Borges
 Diretor do Hospital Veterinário
 UFMG

Anexo II- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

MODELO TERMO DE CONSENTIMENTO

Título do projeto: Ação de Prebióticos, Probióticos, Vitaminas e Antioxidantes em cães portadores de Doença Renal Crônica.

Nome do pesquisador principal: Júlio César Cambraia Veado Razão Social e Ciaep instituição da Ceua que aprovou:

Objetivos do estudo: Avaliar a contribuição da ação de prebióticos, probióticos, antioxidantes e vitaminas (RenAdvanced Dogs®) em cães portadores de doença renal crônica. Procedimentos a serem realizados com os animais: serão realizadas ao todo 3 (três) visitas em intervalos de 30 e 60 dias para exame clínico completo e coleta de sangue e urina. Potenciais riscos para os animais: Em relação ao experimento em si, visto que estará sendo prescrito um medicamento registrado e indicado para tal fim, os riscos estariam relacionados à situações adversas provocadas pela medicação, estas previstas em bula (reações mínimas como vômitos e diarreias). A suspensão da administração do medicamento interrompe imediatamente o efeito colateral. Outro momento de intervenção sobre o animal serão momentos relacionados às coletas de amostras, que independente do experimento em questão, os riscos estão relacionados às práticas de coleta. Cronograma: Ao todo serão 90 dias de estudo, sendo estes divididos em três etapas: primeira etapa considerada o 1º dia do estudo, quando o animal será examinado e serão coletadas as primeiras amostras de sangue e urina. A segunda etapa será realizada no 60º dia do estudo e a terceira etapa no 90º dia sendo realizados os mesmos procedimentos do primeiro dia. Benefícios: A doença renal crônica é uma condição irreversível e progressiva. Poucas são as ações que podem ser propostas em benefício de animais portadores desta doença. Normalmente indica-se dietas especiais, e medicamentos que visam controlar a sua progressão. A dificuldade de excreção de substâncias, resíduos do metabolismo, causam transtornos clínicos. Esta associação proposta neste experimento tem o intuito de minimizar os efeitos colaterais causados pelo acúmulo de catabólitos tóxicos, trazendo em consequência qualidade de vida para este paciente. Esclarecimentos ao proprietário sobre a participação do animal neste projeto: Sua autorização para a inclusão do seu animal neste estudo é voluntária. Seu(s) animal(is) poderá(ão) ser retirado(s) do estudo, a qualquer momento, sem que isso cause qualquer prejuízo a ele(s). A confidencialidade dos seus dados pessoais será preservada. Os membros da Ceua ou as autoridades regulatórias poderão solicitar suas informações e, nesse caso, elas serão dirigidas especificamente para fins de inspeções regulares. O Médico Veterinário responsável pelo(s) seu(s) animal(is) será o(a) Dr(a) Fernanda Ferreira

Blandy, inscrito(a) no CRMV sob o no MG 17187. Além dele, e a equipe do Pesquisador Principal, Júlio César Cambraia Veado, também se responsabilizará pelo bem-estar do(s) seu(s) animal(is) durante todo o estudo e ao final dele. Quando for necessário, durante ou após o período do estudo, você poderá entrar em contato com o Pesquisador Principal ou com a sua equipe pelos contatos: Tel. de emergência: 31 994995871 M.V. Fernanda Ferreira Blandy Equipe: Daniela Bastos de Souza Karan Rosa (31) 988095411 Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha da UFMG, Belo Horizonte - MG, 31270- 901 Telefone: (31)

34092276 / 34092000 ANEXO I – Estudos conduzidos com animais domésticos mantidos fora de instalações de instituições de ensino ou pesquisa científica FASCÍCULO 12 521 a Edição | Brasília, 3 de fevereiro de 2016.

Declaração de Consentimento: Fui devidamente esclarecido(a) sobre todos os procedimentos deste estudo, seus riscos e benefícios ao(s) animal(is) pelo(s) qual(is) sou responsável. Fui também informado que posso retirar meu(s) animal(is) do estudo a qualquer momento. Ao assinar este Termo de Consentimento, declaro que autorizo a participação do(s) meu(s) animal(is), identificado(s) a seguir, neste projeto.

Este documento será assinado em duas vias, sendo que uma via ficará comigo e a outra com o pesquisador.

(Cidade), dd/mm/aaaa

Assinatura do Responsável
Documento de Identidade:

Assinatura do Pesquisador Responsável:

Nome do animal:

Espécie:

Raça:

Idade:

Anexo III - Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), protocolo número 344/2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
CEUA
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Prezado(a):

Esta é uma mensagem automática do sistema Solicite CEUA que indica mudança na situação de uma solicitação.

Protocolo CEUA: 344/2017

Título do projeto: Ação de prebióticos, probióticos, antioxidantes e vitaminas em cães portadores de doença renal crônica

Finalidade: Pesquisa

Pesquisador responsável: Julio Cesar Cambraia Veado

Unidade: Escola de Veterinária

Departamento: Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária

Situação atual: [Decisão Final - Aprovado](#)

Aprovado na reunião do dia 27/11/2017. Validade: 27/11/2017 à 26/11/2022

Belo Horizonte, 29/11/2017.

Atenciosamente,

Sistema Solicite CEUA UFMG https://aplicativos.ufmg.br/solicite_ceua/

Universidade Federal de [Minas Gerais](#)
Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha
Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005
31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil
Telefone: (31) 3409-4516
www.ufmg.br/bioetica/ceua - cetea@prpq.ufmg.br